



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 946 177**

⑮ Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑬ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2015 PCT/US2015/027912**

⑭ Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15171354**

⑮ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2015 E 15726407 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2023 EP 3140308**

⑭ Título: **Proceso para la preparación de compuestos opioides**

⑬ Prioridad:

05.05.2014 US 201461988523 P
17.04.2015 US 201514689712

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.07.2023

⑬ Titular/es:

NORAMCO, LLC (100.0%)
500 Swedes Landing Road
Wilmington, DE 19801, US

⑭ Inventor/es:

CONZA, MATTEO;
LELLEK, VIT y
ZINSER, HARTMUT

⑭ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 946 177 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de compuestos opioides

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 61/988,523, presentada el 5 de mayo de 2015.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos opioides tales como buprenorfina, y similares como se define en las reivindicaciones.

15 Antecedentes de la invención

La buprenorfina es un derivado opioide semisintético de la tebaína que se usa para tratar la adicción a los opioides en dosis más altas (> 2 mg), para controlar el dolor agudo moderado en personas no tolerantes a los opioides en dosis más bajas (~ 200 µg) y para controlar dolor crónico moderado en dosis que oscilan entre 20 - 70 µg/hora. Está disponible en una variedad de formulaciones: SUBUTEX, SUBOXONE, ZUBSOLV (buprenorfina HCl y naloxina HCl; generalmente se usan para la adicción a los opioides), TEMGESIC (comprimidos sublinguales para el dolor moderado a intenso), BUPRENEX (soluciones inyectables que se usan a menudo para el dolor agudo en entornos de atención primaria), NORSPAN y BUTRANS (preparados transdérmicos utilizados para el dolor crónico).

25 Como opioide, la buprenorfina se presta para algunos usos para los que no ha sido aprobada por la agencia reguladora de medicamentos del país en el que se usa (tal como la FDA de EE. UU.). Uno de esos usos no aprobado (quizás el más común) es el uso de SUBUTEX o SUBOXONE, una formulación destinada únicamente al tratamiento del abuso de opioides, para paliar el dolor intenso sin componente neurálgico o cuando la neuralgia se trata de otro modo, tal como con pregabalina. Las indicaciones de dolor especificadas para las cuales SUBUTEX o SUBOXONE pueden ser 30 un medicamento de elección incluyen obstrucción del intestino delgado; succión nasogástrica continua; fístula esofágica; malignidad en la cabeza o el cuello; y otros casos en los que el paciente no puede tragar o le resulta difícil. Además, SUBUTEX o SUBOXONE pueden ser una alternativa interesante a los opioides de liberación sostenida como la morfina (MS CONTIN) y la oxicodona (TARGIN).

35 Además, la buprenorfina es algo inductora del sueño y puede ser de particular ayuda cuando el dolor provoca insomnio. Otros efectos secundarios prototípicos de los opioides pueden resultar beneficiosos en el tratamiento del dolor crónico, como su característica euforia (para aliviar la depresión por dolor, o en los casos en que el paciente no tolera o es resistente a los antidepresivos timolépticos convencionales), así como su efectos ansiolíticos. Estos efectos se manifiestan principalmente cuando se usa buprenorfina en pacientes que no toleran los opioides; el uso de un 40 agonista parcial como la buprenorfina en pacientes tolerantes o dependientes simplemente conducirá a una abstinencia precipitada (si se usa concomitantemente un opioide diferente) o al alivio de la abstinencia (si se usa como monoterapia).

45 La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides que se utiliza principalmente en el tratamiento de la dependencia del alcohol y la dependencia de los opioides. El uso principal de la naltrexona es para el tratamiento de la dependencia del alcohol. Se comercializa en forma genérica como su sal clorhidrato, clorhidrato de naltrexona, y se comercializa con los nombres comerciales REVIA y DEPADE. En algunos países, incluido Estados Unidos, se comercializa una formulación inyectable de liberación prolongada una vez al mes con el nombre comercial VIVITROL.

50 La naloxona es un antagonista opioide que se usa para contrarrestar los efectos de una sobredosis de opioides, por ejemplo, heroína o morfina. La naloxona se usa específicamente para contrarrestar la depresión potencialmente mortal del sistema nervioso central y del sistema respiratorio. La naloxona también se usa experimentalmente en el tratamiento de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), un trastorno extremadamente raro (1 en 125 millones) que hace que uno no pueda sentir dolor o diferenciar temperaturas. La naloxona se comercializa bajo varias 55 marcas comerciales, incluidas NARCAN, NALONE y NARCANT.

60 La nalbufina es un opioide semisintético, disponible con el nombre comercial de NUBAIN para el tratamiento del dolor moderado a intenso. También se puede utilizar como complemento de la anestesia equilibrada, para la analgesia preoperatoria y posoperatoria, y para la analgesia obstétrica durante el trabajo de parto y el parto. La nalbufina es un analgésico agonista-antagonista opioide semisintético de la serie de los fenantrenos y está químicamente relacionado 65 con los antagonistas opioides ampliamente utilizados, naloxona y naltrexona, y con el analgésico opioide potente, la oximorfona.

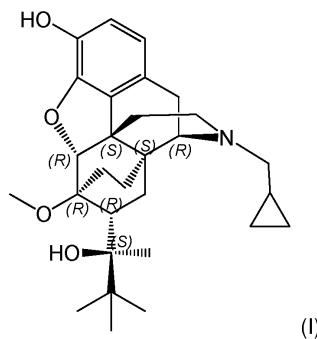
HAMADA, T., et al., en la patente estadounidense 8,273,889 B2, emitida el 25 de septiembre de 2012, divulgán un método para producir 2-azaadamantano, cuyo proceso incluye la ciclación en presencia de un ácido.

KALOTA, D.J., en la patente estadounidense 8,232,398 B2, emitida el 31 de julio de 2012, divulgán un proceso de reciclaje para aumentar el rendimiento de derivados de alcaloides opiáceos, mediante la introducción de al menos una etapa de reciclaje.

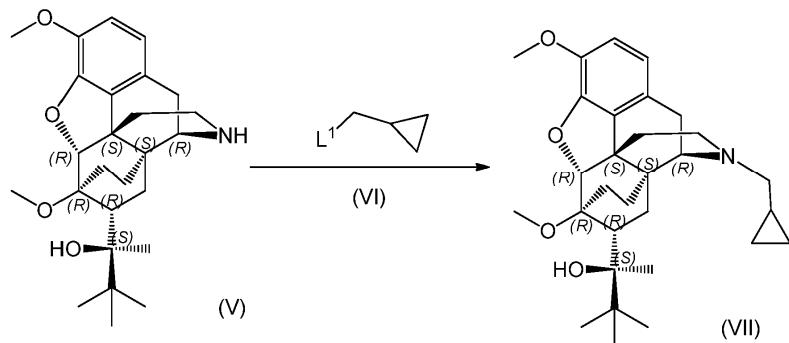
- 5 WANG, P.X., et al., en la patente estadounidense 8,080,661 B2, emitida el 20 de diciembre de 2011 divulgán procesos para la síntesis de aminas terciarias por N-alquilación dirigida, mediada conjuntamente por un agente alquilante y un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y un disolvente aprótico.
- 10 ALLEN, B.E., en la patente estadounidense 8,227,608 B2, emitida el 24 de julio de 2012, divulgá procesos para aumentar el rendimiento de derivados de alcaloides opiáceos.
- 15 JARVI, E.T., et al., en la patente estadounidense 8,293,906 B2, emitida el 23 de octubre de 2013, divulgá procesos para la alquilación de norbuprenorfina con formación reducida de impurezas.
- 20 BENTLEY, K.W., en la patente estadounidense 3,433,791, emitida el 18 de marzo de 1969, divulgá endoetano nororipavinas y nortebanos.
- 25 HUDSON, E.C., et al., en la publicación de patente estadounidense 2010/0210843 A1, publicada el 19 de agosto de 2010, divulgán un proceso para la alquilación reductora de normorfinanos por un carboxaldehído en presencia de un agente reductor.
- 30 HUANG, B-S. en la publicación de patente estadounidense 2008/0125592 A1, publicada el 29 de mayo de 2008, se divulgá un proceso para preparar oximorfona, naltrexona y buprenorfina.
- 35 HUANG, B-S., en la publicación de patente estadounidense 2012/0156290 A1, publicada el 21 de junio de 2012, divulgá un proceso para preparar oximorfona, naltrexona y buprenorfina.
- 40 ARCHER, N., et al., en la publicación PCT WO 2013/050748 A2, publicada el 11 de abril de 2013, divulgán un proceso para preparar buprenorfina, que comprende O-desmetilación seguida de N-alquilación con bromuro de ciclopropilmetilo.
- 45 Machara A. et al., divulgá "Improved Synthesis of Buprenorfina from Thebaine and/or Oripavine via Palladium-Catalyzed N-Demethylation/Acylation and/or Concomitant O-Demethylation" en Advanced Synthesis and Catalysis, vol. 354, no. 4, 2012, páginas 613-626.
- 50 El documento US 2011/313163 A1 se refiere a métodos para n-desmetilación/n-funcionalización en un solo recipiente de morfina y alcaloide de tropano.
- Sigue existiendo la necesidad de un proceso para la preparación de opioides que sea adecuado para la fabricación a gran escala/comercial, preferiblemente un proceso que tenga menos etapas y/o menos destilaciones y/o menos etapas de aislamiento que los procesos actuales; manteniendo altos rendimientos y/o alta pureza en el producto final.

Sumario de la invención

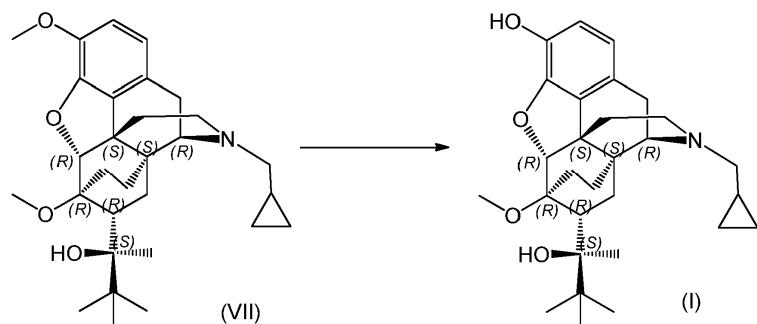
- 45 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos opioides, derivados opioides y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más particularmente, el presente documento se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.
- 50 En una realización, el presente documento se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende

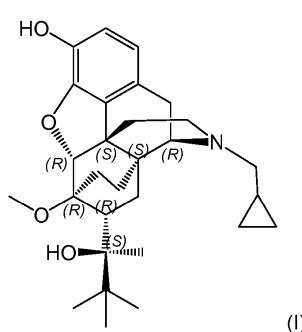


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), en el que L¹ es un grupo saliente; en presencia de una base inorgánica; en el que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido; y se selecciona entre K₂HPO₄ o K₃PO₄; en un primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII); y

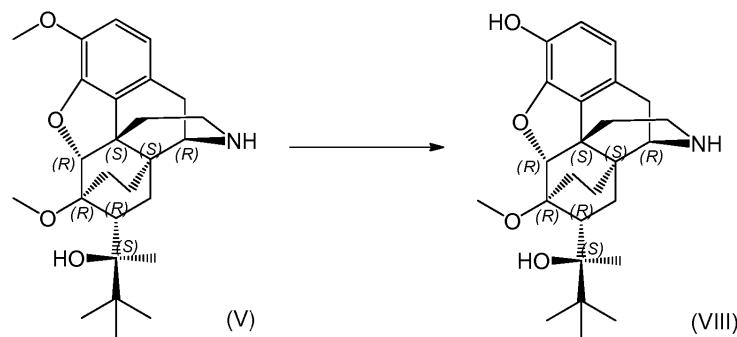


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un agente desmetilante (preferiblemente un agente O-desmetilante); en presencia de una base; en un segundo disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 150 °C; bajo atmósfera inerte; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

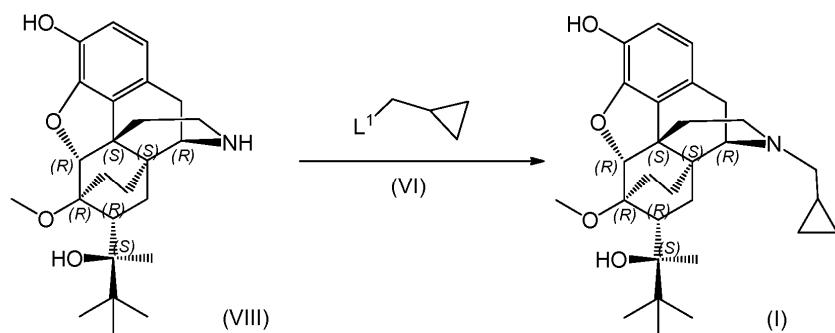
En el presente documento se divulga pero no se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende

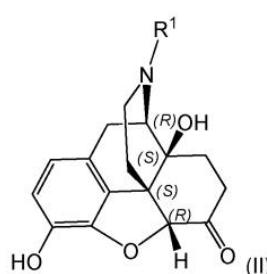


5 hacer reaccionar una fórmula (V) con un agente desmetilante (preferiblemente un agente O-desmetilante); en presencia de una base; en un primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 150 °C; bajo atmósfera inerte; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII);

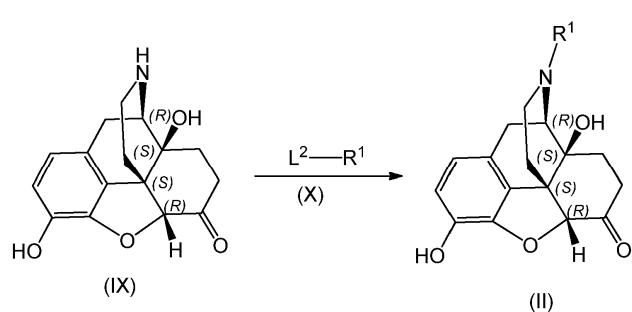


10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VI), en el que L^1 es un grupo saliente; en presencia de una base inorgánica; en el que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido, y en el que la base inorgánica es preferiblemente una base que no protona selectivamente el fenol libre (es decir, el grupo OH fenólico) en el compuesto de fórmula (VIII); en un segundo disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

15 En el presente documento se divulga pero no se reivindica tampoco un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II).

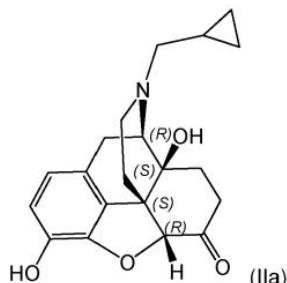


20 en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2$ -(ciclopropilo), $-CH_2$ -(ciclobutilo) y $-CH_2-CH=CH_2$; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende

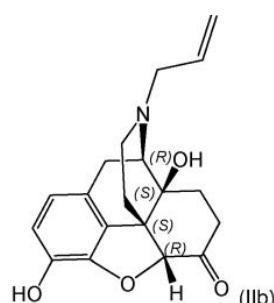


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X), en el que L² es un grupo saliente; en presencia de una base inorgánica; en el que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido; y en el que la base inorgánica se selecciona preferiblemente para que sea una base que selectivamente no protone el fenol libre (es decir, el grupo OH fenólico) en el compuesto de fórmula (IX); en un primer 5 disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (II).

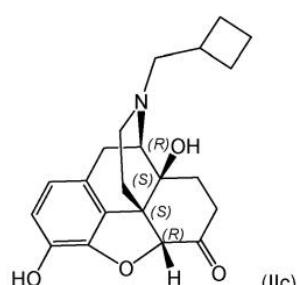
En un ejemplo de referencia, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIa)



(también conocido como naltrexona; en el que R¹ es -CH₂-(ciclopropilo) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro ejemplo de referencia, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIb)



(también conocido como naloxona; en el que R¹ es -CH₂-CH=CH₂) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro ejemplo de referencia, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (IIc)



(también conocido como nalbufona; en el que R¹ es -CH₂-(ciclobutilo) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento.

30 En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento. En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente una composición farmacéutica elaborada mezclando un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento 35 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

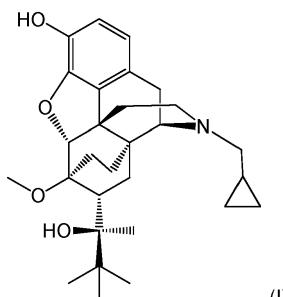
En el presente documento se divulga pero no se reivindican métodos para el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor moderado o intenso) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los productos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

5 En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento para su uso como medicamento. En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor moderado o intenso). En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente una composición que comprende 10 un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento para el tratamiento del dolor (por ejemplo, dolor moderado o intenso).

En el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente el uso de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para el 15 tratamiento del dolor (por ejemplo dolor moderado o intenso), en un sujeto que lo necesite. En otro ejemplo, en el presente documento se divulga pero no se reivindica explícitamente un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento para su uso en un método para tratar el dolor (por ejemplo, dolor moderado o intenso), en un sujeto que lo necesite.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos opioides, más particularmente compuestos de fórmula (I)



25 (I)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables; y se define por las reivindicaciones anexas al presente documento. También se divulga en el presente documento, pero no se reivindica, un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (II)



30 en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-(ciclopropilo), -CH₂-(ciclobutilo) y -CH₂-CH=CH₂, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I), los compuestos de fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento del dolor, incluido el dolor agudo y crónico (por ejemplo, dolor moderado o intenso), la adicción a los opioides, la adicción al alcohol, desintoxicación de opioides y/o para contrarrestar la sobredosis de opioides; o son útiles como productos intermedios en la síntesis de compuestos útiles para el tratamiento del dolor.

35 40 Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

CPMB = Bromuro de ciclopripilmetilo

CPS Tebaína = Concentrado de paja de amapola, tebaína

CsNEt₂ = Dietilamida de cesio

45 CsOEt = Etóxido de cesio

CsOtBu o CsOt-Bu = Tert-butóxido de cesio

DCM = Diclorometano
 DMA = Dimetilacetamida
 DMF = N,N-Dimetilformamida
 DMI = 1,3-Dimetil-2-imidazolidinona
 5 DMSO = Sulfóxido de dimetilo
 HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución
 IPC = Control en proceso
 KDA = Diisopropilamida de potasio
 KHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de potasio
 10 KOEt = Etóxido de potasio
 KOtBu o KOt-Bu = Tert-butóxido de potasio
 LDA = Diisopropilamida de litio
 LiHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de litio
 15 LiNET₂ = Dietilamida de litio
 LiOEt = Etóxido de litio
 LiOtBu o LiOt-Bu = Tert-butóxido de litio
 Mesilo = metilsulfonilo
 MOM = éter metoximetílico
 n-BuLi = n-butil litio
 20 NaNET₂ = Dietilamida de sodio
 NaOEt = Etóxido de sodio
 NaOtBu o NaOt-Bu = tert-butóxido de sodio
 NMP = N-metil-2-pirrolidona
 NOMO = noroximorfona
 25 Pd-C o Pd/C = paladio sobre catalizador de carbono
 t-Bu o tert-Bu = tert-Butilo
 tert-BuMgCl = Cloruro de tert-butil magnesio
 THF = Tetrahidrofurano
 THP = Tetrahidropiranilo
 30 TMS = Trimetilsililo
 Tosilo = p-Toluensulfonilo

Como se usa en este documento, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

35 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance del presente documento. Preferiblemente, cuando el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 80 %, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 90 %, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente el 95 %, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente el 98 %, lo más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente el 99 %. De manera similar, cuando el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 80 %, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 90 %, aún más preferiblemente, con un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente el 95 %, aún más preferiblemente, con un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente el 98 %, lo más preferiblemente, con un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente el 99 %.
 40 Algunas de las formas cristalinas de los compuestos del presente documento pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan en el presente documento. Además, algunos de los compuestos del presente documento pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar incluidos dentro del alcance de esta invención.
 45

50 Se pretende que dentro del alcance del presente documento, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ¹H, ²H (D) y ³H (T). De manera similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ¹²C, ¹³C y ¹⁴C y ¹⁶O y ¹⁸O. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) o fórmula (II) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ³H, ¹¹C y ¹⁸F.

55 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "forma sustancialmente pura" significará que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es aproximadamente inferior al 5 por ciento en moles, preferiblemente aproximadamente inferior al 2 por ciento en moles, más preferiblemente

aproximadamente inferior al 0.5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, aproximadamente inferior al 0.1 por ciento en moles. En una realización, el presente documento esta dirigida a un proceso en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara como una forma sustancialmente pura. En el presente documento se describe pero no se reivindica un proceso en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara como una forma sustancialmente pura.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente libre de una forma o formas salinas correspondientes" cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) significará que el porcentaje en moles de la o las formas salinas correspondientes en la base aislada de fórmula (I) o la base aislada de fórmula (II) es aproximadamente inferior al 5 por ciento en moles, preferiblemente aproximadamente inferior al 2 por ciento en moles, más preferiblemente aproximadamente inferior al 0.5 por ciento en moles, lo más preferiblemente aproximadamente inferior al 0.1 porcentaje en moles. En una realización, el presente documento se refiere a un proceso en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de la o las formas salinas correspondientes. En el presente documento se describe pero no se reivindica un proceso en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de la o las formas salinas correspondientes.

10 20 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, incluirán el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto o producto divulgado en el presente documento para prevenir la aparición de síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

25 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención" incluirá (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la severidad de uno o más síntomas; (c) el retraso o evitar el desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o evitar el desarrollo del trastorno o afección.

30 35 Un experto en la técnica reconocerá que cuando la divulgación se refiere a métodos de prevención, un sujeto que los necesite (es decir, un sujeto que necesite prevención) incluirá a cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que ha experimentado o exhibido al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir. Además, un sujeto que lo necesite puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no haya presentado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse, pero que un médico, especialista clínico o de otra profesión médica haya considerado que esté en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, se puede considerar que el sujeto corre el riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por lo tanto, necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluidos, entre otros, antecedentes familiares, predisposición, trastornos o condiciones coexistentes (comórbidos), pruebas genéticas y similares.

40 El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

50 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

55 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que ya sea que el término "aproximadamente" se use explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se inferiría con base en la experiencia ordinaria en la técnica, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

60 65 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en este documento se mencionan como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que cuando se menciona un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior indicados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en la misma.

Como se proporciona más extensamente en esta descripción escrita, términos tales como "que reacciona" y "reaccionado" se utilizan en este documento en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma

realmente citada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en que se está considerando el compuesto cuando se menciona.

- 5 Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, la etapa o etapas de reacción se realizan en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones que se presentan en este documento, en las que se menciona un reactivo o una clase/tipo de reactivo (p. ej., base, disolvente, etc.) en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, cuando dos etapas de un proceso mencionan una base inorgánica como reactivo, la base inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual o diferente a la base inorgánica de la segundo etapa. Además, un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción del presente documento puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.
- 10 Un experto en la técnica reconocerá además que cuando se llevan a cabo dos etapas de proceso o reacción consecutivas sin aislar el producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas de proceso o reacción consecutivas), entonces la primera y la segunda etapas de proceso o reacción pueden llevarse a cabo en el mismo disolvente o sistema de disolventes; o, alternativamente, puede realizarse en diferentes disolventes o sistemas de disolventes después del intercambio de disolventes, que puede completarse de acuerdo con métodos conocidos.
- 15
- 20 En la descripción detallada que sigue a continuación se proporcionan ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados. Un experto en la técnica reconocerá que la lista de dichos ejemplos no pretende, y no debe interpretarse, como una limitación de ningún modo de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.
- 25 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "disolvente aprótico dipolar" significará un disolvente orgánico con polaridad característicamente alta y baja reactividad, es decir, un disolvente que tiene un momento dipolar permanente considerable que no puede donar átomos de hidrógeno lábiles para formar enlaces de hidrógeno fuertes. Los ejemplos adecuados incluyen, entre otros, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), disolventes de dialquilamidina, y similares.
- 30
- 35 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo saliente" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que se separa durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato, nosilato, nonaflato y similares.
- 40
- 45 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos del presente documento, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.
- 50
- 55 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector de nitrógeno" significará un grupo que se puede unir a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que se puede eliminar fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, entre otros, carbamatos - grupos de fórmula $-C(O)O-R$ en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencílo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2$ - y similares; amidas - grupos de fórmula $-C(O)-R'$ en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de fórmula $-SO_2-R''$ en la que R'' es, por ejemplo, tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.
- 60
- 65 Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector de oxígeno" significará un grupo que se puede unir a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que se puede eliminar fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.
- 70
- 75 Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (-)-di-p-toluol-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluol-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden

resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

- 5 Además, puede usarse HPLC quiral contra un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% de ee). El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera

$$[(R\text{moles-Smoles})/(R\text{moles+Smoles})] \times 100 \%$$

- 10 donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares de R y S en la mezcla de modo que Rmoles+Smoles = 1. El exceso enantiomérico se puede calcular alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-m\'ax}]) \times 100.$$

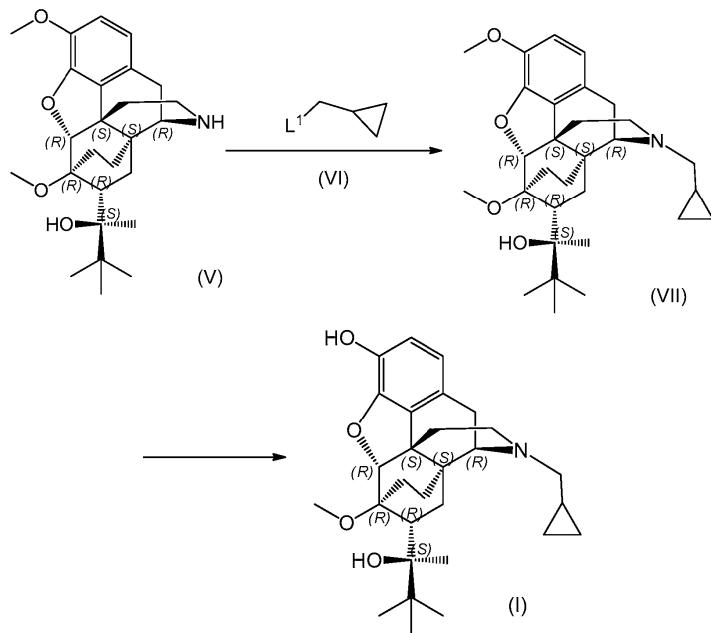
- 15 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, entre otras, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, esteearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

- 35 Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

- 50 Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las siguientes: bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamina)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morpholina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

- 55 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos opioides de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento, que comprende N-alquilación con un agente alquilante adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un haluro de alquilo); en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, preferiblemente una base inorgánica anhidra; en la que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido, y en la que la base inorgánica es suficientemente fuerte para neutralizar cualquier ácido formado como subproducto de la reacción con el agente alquilante (por ejemplo, HBr que se forma como un subproducto de la reacción con bromuro de ciclopropilmetilo) y se selecciona entre K_2HPO_4 y K_3PO_4 (otras bases inorgánicas divulgadas en el presente documento pero no reivindicadas incluyen LiH_2PO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , CsH_2PO_4 , Li_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , Cs_2HPO_4 , Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , Cs_3PO_4 , $Ca(H_2PO_4)_2$, $Ba(H_2PO_4)_2$, $Ca(HPO_4)_2$, $Ba(HPO_4)_2$, $Ca_3(PO_4)_2$, $Ba_3(PO_4)_2$, y similares), preferiblemente K_2HPO_4 anhidro; o K_3PO_4 anhidro, más preferiblemente K_2HPO_4 anhidro; en la que la base inorgánica está preferiblemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 5 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el

- intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares; preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.25 a aproximadamente 3.25 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de un promotor tal como NaI, NaBr, yoduro de tetraalquilamonio (tal como yoduro de tetra(n-butil)amonio y similares), bromuro de tetraalquilamonio (tal como bromuro de tetra(n-butil)amonio y similares), yoduro de trietilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio y similares; en la que el promotor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles; 5 en un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar) tal como DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, DMI y similares, preferiblemente DMF; a una temperatura en el intervalo de 10 aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
- 15 En los procesos del presente documento, la base inorgánica se selecciona para que sea una base que no produzca agua como subproducto de la reacción de alquilación (es decir, una base inorgánica que no produzca agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido). Ventajosamente, la ausencia de agua en la mezcla de productos resultante de la N-alquilación elimina la necesidad de una etapa de destilación después de la N-alquilación (y antes de cualquier etapa opcional de O-desmetilación). 20
- 20 En los procesos del presente documento, la base inorgánica se selecciona para que sea una base que pueda neutralizar cualquier ácido producido como subproducto de la N-alquilación. Por ejemplo, cuando la N-alquilación se consigue haciendo reaccionar con un bromuro de alquilo adecuadamente sustituido, la base inorgánica se selecciona para que sea una base capaz de neutralizar cualquier HBr producido como subproducto de dicha reacción. 25
- 25 En una realización, el presente documento se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el Esquema 1 a continuación.



30 Esquema 1

- Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1 que sigue en este documento), se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en el que L¹ es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como Br, Cl, I, mesilato, tosilato, nosilato, triflato, nonaflato y similares, preferiblemente Br, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VI) está presente preferiblemente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 35 aproximadamente 1.1 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.75 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de 40 aproximadamente 1.4 equivalentes molares;

en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, preferiblemente una base inorgánica anhidra; en la que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido, y en la que la base inorgánica es suficientemente fuerte para neutralizar cualquier ácido formado como subproducto de la reacción con el agente alquilante (por ejemplo, HBr que se forma como un subproducto de la reacción con bromuro de ciclopropilmetilo) y se selecciona entre K_2HPO_4 y K_3PO_4 (otras bases inorgánicas divulgadas en el presente documento pero no reivindicadas incluyen LiH_2PO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , CsH_2PO_4 , Li_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , Cs_2HPO_4 , Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , Cs_3PO_4 , $Ca(H_2PO_4)_2$, $Ba(H_2PO_4)_2$, $Ca(HPO_4)_2$, $Ba(HPO_4)_2$, $Ca_3(PO_4)_2$, $Ba_3(PO_4)_2$, y similares), preferiblemente K_2HPO_4 anhidro; o K_3PO_4 anhidro, más preferiblemente K_2HPO_4 anhidro; en la que la base inorgánica está preferiblemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar, (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares; preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.25 a aproximadamente 3.25 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3 equivalentes molares; 15 opcionalmente en presencia de un promotor tal como Nal , $NaBr$, yoduro de tetraalquilamonio (tal como yoduro de tetra(n-butil)amonio y similares), bromuro de tetraalquilamonio (tal como bromuro de tetra(n-butil)amonio y similares), yoduro de trietilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio y similares; en la que el promotor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles; 20 en un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar) tal como DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, DMI y similares, preferiblemente DMF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

25 El compuesto de fórmula (VII) preferiblemente no se aísla.

En una realización del presente documento, la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (V), la base inorgánica y el primer disolvente orgánico tiene un contenido de agua total inferior a aproximadamente 1 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.75 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.60 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.50 % p/p.

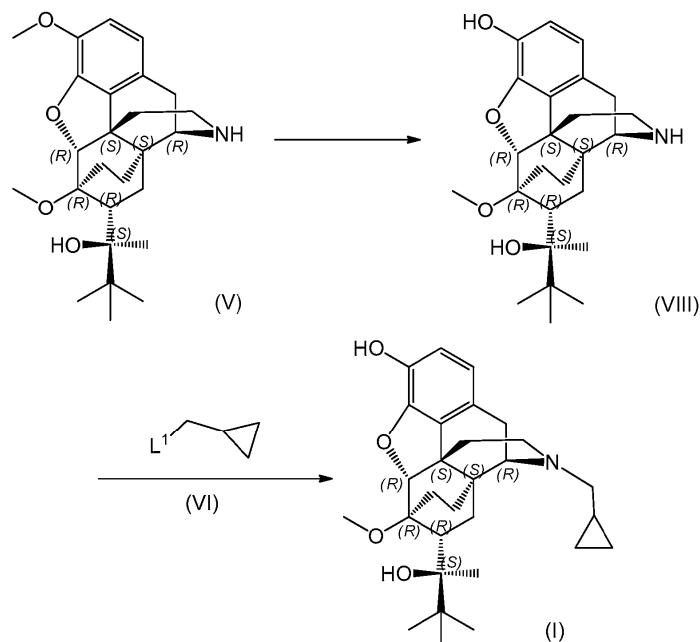
30 Un experto en la técnica reconocerá que en la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI), el grupo L^1 del compuesto de fórmula (VI) reacciona con el hidrógeno liberado del compuesto de fórmula (V) para producir un ácido como subproducto (por ejemplo, en el que L^1 es bromo, el ácido producido como subproducto de la reacción es HBr). Un experto en la técnica reconocerá además que dicho ácido es neutralizado por la base inorgánica adecuadamente seleccionada, para producir la sal correspondiente. En los procesos del presente documento, la mezcla de productos resultante de la reacción del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) se filtra opcionalmente para eliminar la sal resultante de la neutralización del ácido y además para eliminar cualquier base residual.

35 El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un agente desmetilante adecuadamente seleccionado, preferiblemente un agente O-desmetilante (por ejemplo, un mercaptano adecuadamente seleccionado) tal como n- C_6SH (n-hexano tiol), n- C_7SH (n-heptano tiol), n- C_8SH (n-octano tiol), n- C_9SH (n-nonano tiol), n- $C_{10}SH$ (n-decano tiol), n- $C_{11}SH$ (n-undecano tiol), n- $C_{12}SH$ (n-dodecano tiol), t- C_4SH (tert-butil mercaptano o 2-metil-propano tiol), t- C_6SH (2-metilpentano-2-tiol), t- C_7SH (2-metilhexano-2-tiol), t- C_8SH (2-metilheptano-2-tiol), t- C_9SH (2-metiloctano-2-tiol), t- $C_{10}SH$ (tert-decanotiol), t- $C_{11}SH$ (2-metildecano-2-tiol), t- $C_{12}SH$ (tert-dodecil mercaptano o 2-metilundecano tiol), y similares (por ejemplo, otros agentes tio desmetilantes disponibles comercialmente), preferiblemente tert-dodecil mercaptano; en el que el agente desmetilante está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes molares (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 equivalentes molares; más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3.4 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3.1 equivalentes molares; 40 en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como un alcohol inorgánico adecuadamente seleccionado tal como $NaOH$, KOH , $LiOH$, $CsOH$ y similares o una base de alcóxido adecuadamente seleccionada tal como $NaOEt$, $NaOtBu$, $KOEt$, $KOtBu$, $LiOEt$, $LiOtBu$, $CsOEt$, $CsOtBu$ y similares; o una base de amina adecuadamente seleccionada tal como $LiNEt_2$, $NaNEt_2$, $CsNET_2$, $LiNH_2$, $NaNH_2$, $CsNH_2$ y similares, o una base de hidruro adecuadamente seleccionada tal como NaH , KH , CsH y similares, o una base adecuadamente seleccionada tal como LDA, KDA, LiHMDS, KHMDS, n-BuLi y similares; preferiblemente $NaOtBu$; en el que la base está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes molares (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 equivalentes molares; equivalentes, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3.4 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3.1 equivalentes molares; 45 en un segundo disolvente orgánico adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar) tal como DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, DMI y similares, preferiblemente DMF; en el que el segundo disolvente orgánico

es preferiblemente el mismo que el primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 128 °C a aproximadamente 135 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 131 °C; bajo una atmósfera inerte, tal como bajo nitrógeno, bajo argón, bajo helio y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

5

En el presente documento se divulga pero no se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; como se describe en el Esquema 2, a continuación.



10

Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un agente desmetilante adecuadamente seleccionado, preferiblemente un agente O-desmetilante (por ejemplo, un mercaptano adecuadamente seleccionado) tal como n-C₆SH (n-hexanotiol), n-C₇SH (n-heptanotiol), n-C₈SH (n-octanotiol), n-C₉SH (n-nonanotiol), n-C₁₀SH (n-decanotiol), n-C₁₁SH, (n-undecano tiol), n-C₁₂SH (n-dodecano tiol), t-C₄SH (tert-butilmercaptano o 2-metil-propano tiol), t-C₆SH (2-metilpentano-2-tiol), t-C₇SH (2-metilhexano-2-tiol), t-C₈SH (2-metilheptano-2-tiol), t-C₉SH (2-metiloctano-2-tiol), t-C₁₀SH (tert-decanotiol), t-C₁₁SH (2-metildecano-2-tiol), t-C₁₂SH (tert-dodecil mercaptano o 2-metilundecano tiol), y similares (por ejemplo, otros agentes tio desmetilantes disponibles comercialmente), preferiblemente tert-dodecil mercaptano; en el que el agente desmetilante está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 equivalentes molares; más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3.4 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3.1 equivalentes molares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como un alcohol inorgánico adecuadamente seleccionado tal como NaOH, KOH, LiOH, CsOH y similares o una base de alcóxido adecuadamente seleccionada tal como NaOEt, NaOtBu, KOEt, KOtBu, LiOEt, LiOtBu, CsOEt, CsOtBu y similares; o una base de amina adecuadamente seleccionada tal como LiN_{Et}₂, NaN_{Et}₂, CsN_{Et}₂, LiNH₂, NaNH₂, CsNH₂ y similares, o una base de hidruro adecuadamente seleccionada tal como NaH, KH, CsH y similares, o una base adecuadamente seleccionada tal como LDA, KDA, LiHMDS, KHMDS, n-BuLi y similares; preferiblemente NaOtBu; en el que la base está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes molares (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3.4 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3.1 equivalentes molares; en un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar) tal como DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, DMI y similares, preferiblemente DMF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 128 °C a aproximadamente 135 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 131 °C; bajo una atmósfera inerte, tal como bajo nitrógeno, bajo argón, bajo helio y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (VIII) preferiblemente no se aísla.

El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en el que L^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como Br, Cl, I, mesilato, tosilato, nosilato, triflato,

5 nonaflato y similares, preferiblemente Br, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (VI) está presente preferiblemente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.75 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares, más preferiblemente en un cantidad de aproximadamente 1.4 equivalentes molares;

en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, preferiblemente una base inorgánica anhidra; en la que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido, y en la que la base inorgánica es suficientemente fuerte para neutralizar cualquier ácido formado como subproducto de la reacción con el agente alquilante (por ejemplo, HBr que se forma como un subproducto de la reacción con bromuro de ciclopropilmetilo), y en la que la base inorgánica es una base que no protona selectivamente el fenol libre (es decir, el grupo OH fenólico) en el compuesto de fórmula (VIII), tal como K_2HPO_4 y K_3PO_4 anhídrico LiH_2PO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 ,

10 CsH_2PO_4 , Li_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , Cs_2HPO_4 , Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , K_3HPO_4 , Cs_3PO_4 , $Ca(H_2PO_4)_2$, $Ba(H_2PO_4)_2$,

15 $Ca(HPO_4)_2$, $Ba(HPO_4)_2$, $Ca(PO_4)_3$, $Ba(PO_4)_3$, y similares, preferiblemente K_2HPO_4 anhídrico; o K_3PO_4 anhídrico, en la que

20 la base inorgánica está preferiblemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)) preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 5 equivalentes molares, (en relación con los moles del compuesto de fórmula (V)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4

25 equivalentes molares; preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.25 a aproximadamente 3.25 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.4 a

aproximadamente 3 equivalentes molares;

opcionalmente en presencia de un promotor tal como Nal , $NaBr$, yoduro de tetraalquilamonio (tal como yoduro de tetra(*n*-butil)amonio y similares), bromuro de tetraalquilamonio (tal como bromuro de tetra(*n*-butil)amonio y similares),

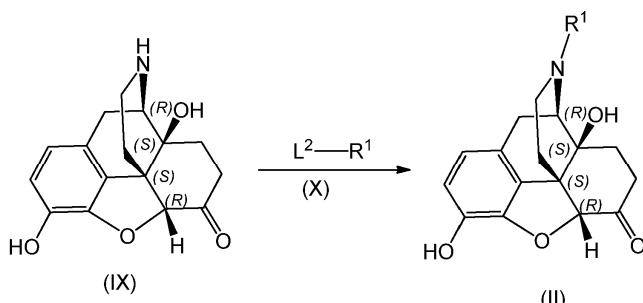
30 yoduro de trietilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio y similares; en la que el promotor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles;

en un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar) tal como DMF , DMA , NMP , $DMSO$, sulfolano, DMI y similares, preferiblemente DMF ; en el que el segundo disolvente orgánico es preferiblemente igual disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a

35 aproximadamente 70 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En un ejemplo de referencia, la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (VIII), la base inorgánica y el primer disolvente orgánico tiene un contenido de agua total inferior a aproximadamente 1 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.75 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.60 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.50 % p/p.

40 En el presente documento se divulga pero no se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II), como se describe en el Esquema 3, a continuación.

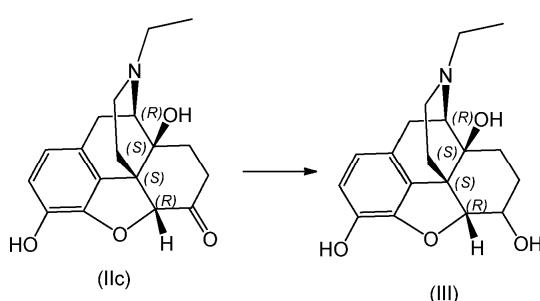


Esquema 3

45 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2$ -(ciclopropilo), $-CH_2$ -(ciclobutilo) y $-CH_2-CH=CH_2$, y en el que L^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como Br, Cl, I, mesilato, tosilato, nosilato, triflato, nonaflato y similares, preferiblemente Br, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en el que el compuesto de fórmula (X) está presente preferiblemente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar (en relación con los moles del compuesto de fórmula (IX)), preferiblemente en una cantidad en el

intervalo de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.75 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares, más preferiblemente en un cantidad de aproximadamente 1.4 equivalentes molares;

- 5 en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, preferiblemente una base inorgánica anhidra; en la que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona o se pone en contacto con un ácido, y en la que la base inorgánica es suficientemente fuerte para neutralizar cualquier ácido formado como subproducto de la reacción con el agente alquilante (por ejemplo, HBr que se forma como un subproducto de la reacción con bromuro de ciclopripilmetilo), y en la que la base inorgánica es una base que no protona selectivamente el fenol libre (es decir, el grupo OH fenólico) en el compuesto de fórmula (VIII), tal como K_2HPO_4 y K_3PO_4 anhidro LiH_2PO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , CsH_2PO_4 , Li_2HPO_4 , Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , Cs_2HPO_4 , Li_3PO_4 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 , Cs_3PO_4 , $Ca(H_2PO_4)_2$, $Ba(H_2PO_4)_2$, $Ca(HPO_4)_2$, $Ba(HPO_4)_2$, $Ca(PO_4)_3$, $Ba(PO_4)_3$, y similares, preferiblemente K_2HPO_4 anhidro; o K_3PO_4 anhidro, en la que la base inorgánica está preferiblemente presente en una cantidad superior a aproximadamente 1 equivalente molar (en relación con los moles del compuesto de fórmula (IX)) preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 5 equivalentes molares, (en relación con los moles del compuesto de fórmula (IX)), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares; preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.25 a aproximadamente 3.25 equivalentes molares, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3 equivalentes molares;
- 10 20 opcionalmente en presencia de un promotor tal como Nal , $NaBr$, yoduro de tetraalquilamonio (tal como yoduro de tetra(*n*-butil)amonio y similares), bromuro de tetraalquilamonio (tal como bromuro de tetra(*n*-butil)amonio y similares), yoduro de trietilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio y similares; en la que el promotor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles;
- 15 25 30 en un primer disolvente orgánico adecuadamente seleccionado (por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar) tal como DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, DMI y similares, preferiblemente DMF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 65 °C, más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).
- 35 En un ejemplo de referencia, la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (IX), la base inorgánica y el primer disolvente orgánico tiene un contenido de agua total inferior a aproximadamente 1 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.75 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.60 % p/p, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0.50 % p/p.
- 40 45 En el presente documento se divulga pero no se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) en el que R^1 es $-CH_2$ -(ciclopropilo). En el presente documento se divulga pero no se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) en el que R^1 es $-CH_2-CH=CH_2$. En el presente documento se divulga pero no se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) en el que R^1 es $-CH_2$ -(ciclobutilo).
- Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (IIc) (un compuesto de fórmula (II) en el que R^1 es $(-CH_2$ -(ciclobutilo))) corresponde a nalbufona, un producto intermedio en la síntesis del compuesto semisintético nalbufina opioide, un compuesto de fórmula (III). Más particularmente, como se muestra en el Esquema 4, a continuación,



Esquema 4

50 el compuesto de fórmula (IIc) puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en REZAIE, R., et al., Patente de los Estados Unidos 8,236,957 B2, emitida el 7 de agosto de 2012, para producir (nalbufina) el correspondiente compuesto de fórmula (III).

55 En el presente documento se divulga pero no se reivindican explícitamente composiciones farmacéuticas que contienen un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento como ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto

o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares o tener un recubrimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo generalmente consistirá en agua estéril y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos o productos descritos en el presente documento como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos, cuyo vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, pastillas, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua esterilizada, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, inyecciones, supositorios, cucharaditas y similares, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg o cualquier cantidad o intervalo de las mismas, y pueden administrarse a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de la administración diaria o posdosificación periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decaanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p. ej., ingredientes convencionales para elaboración de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej., agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferiblemente de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, o cualquier cantidad o intervalo de la misma, descrito en el presente documento. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un dosificador interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Se puede

5 usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

10 Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones descritas en el presente documento se pueden incorporar para su administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 El método de tratamiento de trastornos descrito en el presente documento también se puede llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los productos definidos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo del mismo; preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, preferiblemente de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tal como píldoras, comprimidos, pastillas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

20 25 Ventajosamente, los compuestos o productos divulgados en el presente documento pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos o productos divulgados en el presente documento se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por 30 los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

35 40 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se deseé o sea necesario, aglutinantes adecuados; también se pueden incorporar a la mezcla lubricantes, agentes disgregantes y colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

45 50 Las formas líquidas se pueden formular en agentes de suspensión o dispersión saborizados adecuadamente, tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

55 60 Para preparar una composición farmacéutica divulgada en el presente documento, un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, como ingrediente activo, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos, cuyo vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Estadounidense y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

65 Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1 -3, editado por Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1 -2, editado por Avis et al.; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1 -2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

70 Los compuestos o productos descritos en el presente documento pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento.

75 80 La dosificación diaria puede variar en un amplio intervalo desde aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 1,000 mg por ser humano adulto por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro de la misma. Para la administración

oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 4, 5, 10, 15, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 150, 160, 200, 250 y 500 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco normalmente se suministra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma. Más preferiblemente, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 7.5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma. Más preferiblemente, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma. El compuesto o producto (como ingrediente activo o fármaco) puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de la administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* usando modelos celulares y/o animales, conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

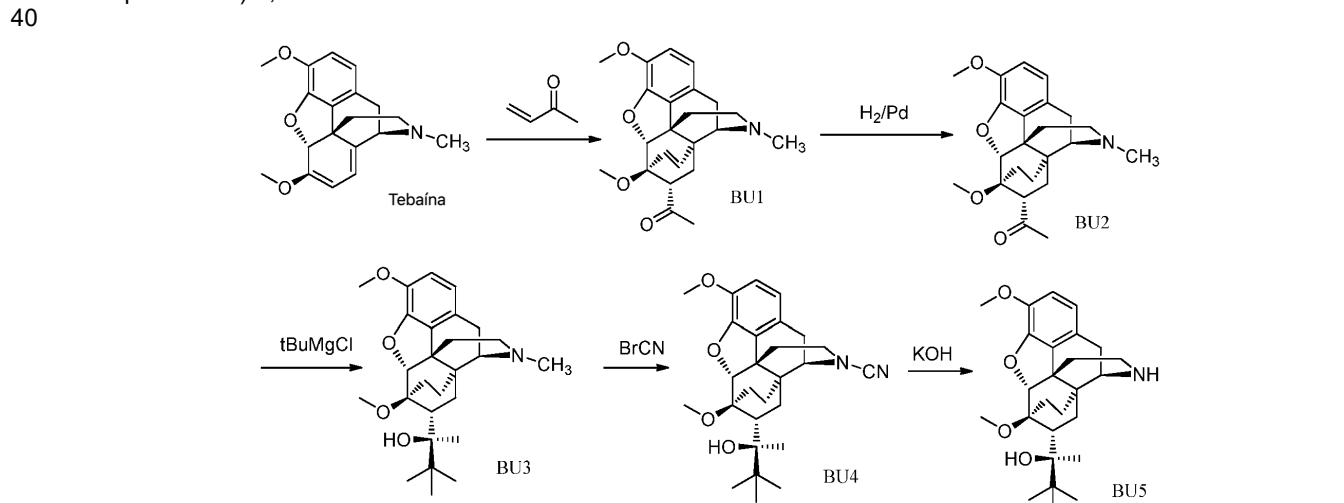
Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos, incluidos los primeros ensayos de eficacia e intervalo de dosis en humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en el campo clínico y artes médicas.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden ni deben interpretarse como una limitación de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como residuos aislados. Un experto en la materia entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo 1 de síntesis (ejemplo de referencia)

(S)-2-((4R.4aS.6R.7R.7aR.12bS)-7.9-dimetoxi-1.2.3.4.5.6.7.7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-6-il)-3,3-dimetilbutan-2-ol



Conversión del CPS tebaína en el producto intermedio buprenorfina BU2

El CPS tebaína y tolueno se cargaron en un recipiente de reacción. A continuación se añadió metilvinilcetona y se la línea de carga seguida con tolueno. Se inició la agitación y la suspensión fina se calentó a reflujo (80 - 86 °C). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta que la reacción se consideró completa (al menos 8 horas) de acuerdo con lo determinado por HPLC (no más del 1 % de área de tebaína). Se cargó agua y se destiló el exceso de metilvinilcetona

junto con tolueno y agua hasta alcanzar un peso de lote especificado. Se añadió tolueno adicional y el lote se destiló por segunda vez para producir el producto intermedio buprenorfina BU1.

Una solución de BU1 (100 g teóricos) en tolueno (200 g) se trató con carbón vegetal y luego se filtró. El filtrado se sometió a hidrogenación con un catalizador de Pd al 5 %/C (5 g) a 75-85 °C y 40-45 psi de hidrógeno. Una vez que se completó la hidrogenación, el lote se filtró para eliminar el carbón vegetal y el catalizador de Pd/C. Luego se intercambió el disolvente por etanol del producto resultante/solución de tolueno. La solución del producto/etanol se enfrió a 18-22 °C y la suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol y luego se secó al vacío a 45-55 °C.

10 Preparación de cloruro de tert-butil magnesio y preparación del producto intermedio de buprenorfina BU3

Se cargó un recipiente seco con magnesio (57.4 g, 9.04 eq.) y se añadieron THF (193.4 g) y ciclohexano (413.4 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se destiló un 3-5 % de la masa total de disolvente como etapa de secado. 15 A continuación, el lote se ajustó a 64-66 °C. Se preparó una solución de cloruro de tert-butilo (208 g, 8.61 eq.) en ciclohexano (166.6 g). Se añadió 5 % de la solución total de cloruro de t-butilo a la suspensión de magnesio. La mezcla resultante se mantuvo con agitación hasta que se inicia la reacción de formación de Grignard de acuerdo con lo determinado por la temperatura interna del lote que excede la temperatura de la camisa en al menos 2 °C. (Se observó que una suspensión delgada, fina, de color blanco grisáceo comenzaba a formarse una vez iniciada; si no ocurría la iniciación, el lote se puede tratar con una solución de tert-BuMgCl 1.0 M disponible comercialmente en THF (1-5 g) y se mantuvo para la iniciación). Una vez que se logró la iniciación, se añadió lentamente la solución de cloruro de t-butilo restante y se permitió que la reacción exotérmica resultante calentara lentamente el lote a reflujo. Se observó que la mezcla comenzaba su reflujo a aproximadamente 70 °C y alcanzaba un máximo de aproximadamente 74 °C al final de la adición. Una vez que se completó la adición de la solución de cloruro de t-butilo, el lote se mantuvo a 64-74 °C durante 1 hora y luego se enfrió a 8-12 °C.

20 Se añadió lentamente BU2 (100 g, 1.00 eq., preparado como en la etapa anterior) disuelto en tolueno (250 g) a la suspensión de tert-BuMgCl mientras se mantenía la temperatura a 8-12 °C. Una vez que se completó la adición, la mezcla se mantuvo a 0-12 °C durante 1 h, luego se transfirió a un recipiente de enfriamiento rápido que contenía una solución de cloruro de amonio (417 g, 29.90 eq.) en agua (1733 g). La transferencia fue exotérmica y la temperatura interna del recipiente de enfriamiento rápido se mantuvo entre 0 y 40 °C (para garantizar que el gas isobutano permanezca en solución). Una vez que se completa el enfriamiento rápido, la mezcla se mantiene a 20-30 °C con agitación durante seis horas para consumir cualquier fragmento de magnesio que no haya reaccionado. A continuación, el lote se asentó y la capa acuosa inferior se separó y se descartó. Se preparó un tampón de fosfato acuoso combinando agua (1326 g), ácido fosfórico al 85% (127.4 g) e hidróxido de amonio al 28-30 % (59.4 g). El pH del tampón se ajustó a 3.8-4.0 con ácido fosfórico y/o hidróxido de amonio. La capa orgánica se lavó dos veces con el tampón (cada lavado es la mitad del volumen total del tampón), luego una vez con agua (200 g) para producir el producto intermedio de buprenorfina BU3.

40 Preparación del producto intermedio buprenorfina BU4

BU3 (100 g, preparado como en la etapa anterior), carbonato de sodio (5.0 g) y DCM (200 g) se combinaron en un recipiente de reacción y la temperatura de la mezcla resultante se ajustó a 20 °C. Se añadió una solución al 50 % en peso de bromuro de cianógeno en DCM y la mezcla resultante se mantuvo a 22 °C durante 22 horas.

45 La mezcla de reacción que contenía BU4 resultante (escala de BU3 de 100 g) se inactivó mediante la adición de agua (68 g), etanol (80 g) e hidróxido de amonio al 28-30 % (72.5 g). La mezcla resultante se sedimentó y la capa inferior que contenía el producto se combinó con agua (160 g) y etanol (80 g). La mezcla se sedimentó de nuevo y la capa inferior de DCM que contenía el producto se separó. A continuación, el disolvente de DCM se intercambió por etanol 50 cargando etanol y destilando el lote a 75 °C para producir una solución del producto intermedio de buprenorfina BU4 en etanol.

Preparación del producto intermedio buprenorfina 5

55 La solución de BU4/etanol (preparada como en la etapa anterior) se combinó con dietilenglicol (100 g de BU3) y luego se añadió KOH ac. al 45 % (71 g). La mezcla resultante se destiló hasta que la temperatura del lote alcanzó los 130 °C. A continuación, la mezcla se mantuvo a 130 °C durante 4 horas y se tomaron muestras para completar la reacción.

60 Después de completarse, la mezcla que contenía BU5 (escala de BU3 de 100 g) se enfrió a 50°C. Se añadieron tolueno (200 g) y agua (50 g) y la mezcla se calentó a 50 °C. La mezcla se dejó sedimentar y la capa inferior se separó. La capa inferior se combinó con tolueno (100 g) y agua (50 g). La mezcla se ajustó a 50 °C y se dejó sedimentar. La capa inferior se separó y se combinó con una tercera porción de tolueno (100 g) y se calentó a 50 °C. La mezcla se sedimentó y el fondo de la capa de dietilenglicol/agua se separó y se descartó. Los tres extractos de tolueno se combinaron y se lavaron con agua dos veces (2 x 100 g/cada vez). A continuación, las capas de tolueno se redujeron mediante destilación al vacío hasta aproximadamente 2/3 del volumen original. A continuación, la solución resultante se filtró hasta volverla translúcida para eliminar las trazas de material insoluble. Se añadieron heptanos (120 g) y la

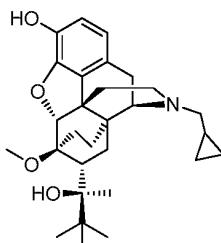
mezcla se calentó para disolver los sólidos. La solución se enfrió a -10 °C y el sólido cristalino resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C para producir el producto intermedio de buprenorfina BU5 (también conocido como (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-6-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol).

5

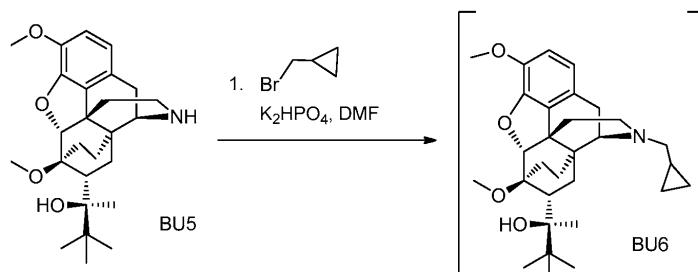
Ejemplo 2 de síntesis

Preparación de (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-6-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol

10



ETAPA A:



15

Un recipiente EasyMax de 5 cuellos y 150 mL se cargó con DMF (56.6 g, 60 mL), que luego se purgó con N₂. Se añadió K₂HPO₄ anhídrico (20.6 g) y la mezcla resultante se agitó bajo N₂ a 20-25 °C durante 5-10 min. A continuación, se añadió a la mezcla BU5 (20.2 g) y bromuro de ciclopropilmetilo (8.84 g), y la mezcla resultante se calentó a 55 °C, agitando durante 6.5 horas. Se tomaron muestras de la mezcla y se midió la progresión por HPLC. La reacción se consideró completa cuando el % de área del material de partida (BU5) fue inferior al 0.15 % de A.

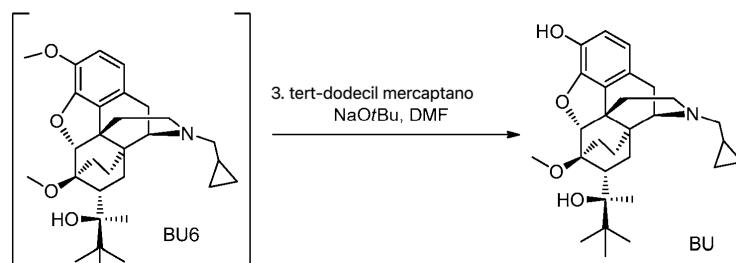
20

HPLC medido: BU5: 0.12 % de área; BU6: 98.99 % de área

25

A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla resultante se filtró a 70 °C y la torta del filtro se lavó con DMF (38 g, 40 mL) a 65-75 °C. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B:



30

Al filtrado preparado en la ETAPA A anterior se le añadió tert-dodecyl mercaptano (29.7 g) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de N₂. Luego se añadió tert-butóxido de sodio (14.4 g) a la mezcla como un sólido en una porción. La solución opalescente resultante se calentó durante 1 hora a 135 °C y una primera porción de tert-butanol se separó por destilación en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas 10 min a 135 °C y se continuó con la destilación bajo N₂. Se tomaron muestras de la mezcla y se midió la progresión por HPLC. La reacción se consideró completa cuando el % de área del material de partida (BU5) fue inferior al 0.15 % de A. La mezcla resultante se enfrió a 50 °C durante 1 hora.

HPLC medido: BU6: 2.18 % de área; BU: 92.67 % de área

MÉTODO DE HPLC:

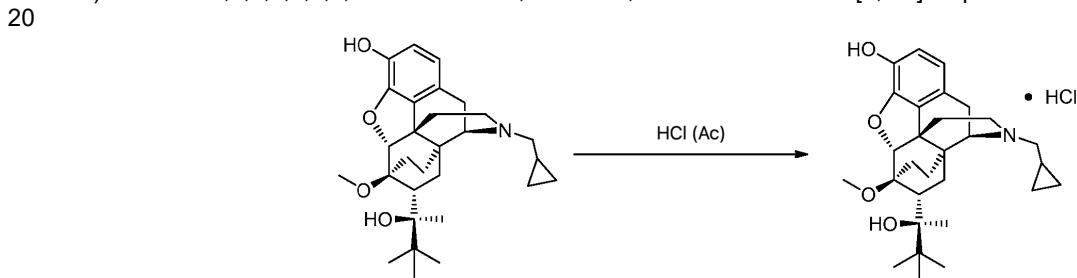
- 5 Los siguientes parámetros se usaron en el método de HPLC mencionado anteriormente.

Sistema HPLC Variant con módulo de bomba 9012, módulo detector 9050 y muestrador automático 9300. La columna era una X-Bridge, C8, 3.5 mm, 1150 mm x 4.6 mm el volumen de inyección fue de 10 μ L, el caudal fue de 1.0 mL/min, el tiempo de equilibrio fue de 5 min, la temperatura fue de 40 °C y la detección fue a 284 nm. El disolvente A se preparó mezclando acetato de amonio (5.0 g) en agua (900 mL), ajustando el pH de la solución a pH 5.0 con ácido acético glacial y llevando la mezcla a volumen mediante la adición de agua. El disolvente B se preparó mezclando ácido acético al 50 % (0.5 mL) con suficiente metanol para alcanzar un volumen final de 1000 mL). El gradiente fue el siguiente:

| t (min) | % de A | % de B |
|---------|--------|--------|
| 0 | 70 | 30 |
| 15 | 40 | 60 |
| 25 | 40 | 60 |
| 55 | 40 | 60 |
| 55 | 5 | 95 |

15 Ejemplo 3 de síntesis

Preparación de la sal clorhidrato de (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-6-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-7-metoxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ol

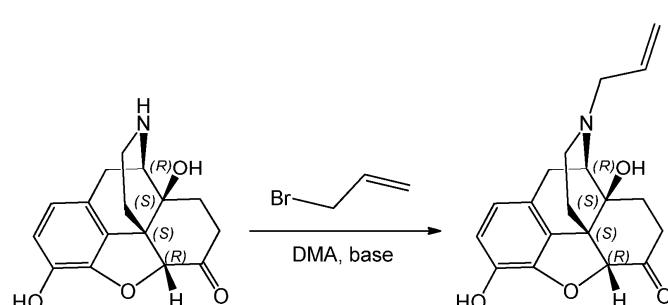


25 El siguiente ejemplo describe una receta/procedimiento para la síntesis de buprenorfina HCl. Se preparó al menos un lote de buprenorfina HCl de acuerdo con dicha receta/procedimiento, y el producto se aisló como un polvo cristalino de color blanco a blanquecino.

30 Se purgó con N₂ un recipiente de reactor revestido de vidrio. Luego se añadió al reactor una suspensión de BU en 2-propanol (aproximadamente 22.9 g por 100 g de disolvente) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C hasta la disolución completa. Se añadió una pequeña porción de HCl y la solución resultante se sembró con Bu HCl. Después de agitar durante una hora a 70 °C, se añadió una segunda porción de HCl a 70 °C, durante 3-5 horas. La cantidad total de HCl fue de 1.05 M/M. A continuación, la suspensión se enfrió mediante la siguiente curva de enfriamiento no lineal hasta una temperatura final de 0 °C: Etapa A: enfriamiento hasta 57 °C, durante 2 horas; Etapa B: enfriamiento a 42 °C, durante 2 horas; Etapa C: enfriamiento a 23 °C, durante 2 horas; y Etapa D: enfriamiento a 0 °C, durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó para producir el compuesto del título.

35 Ejemplo 4 de síntesis (ejemplo de referencia)

40 Preparación de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-alil-4a,9-dihidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona



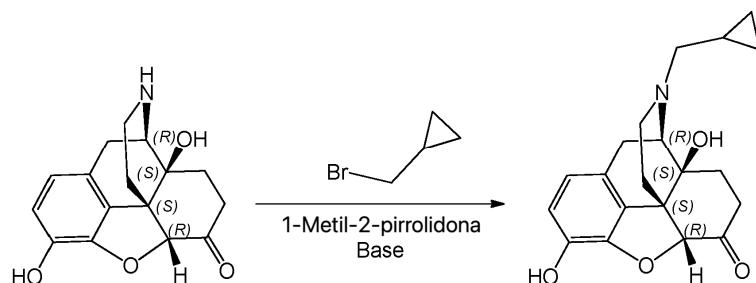
La noroximorfona (NOMO) se convirtió en naloxona al reaccionar con bromuro de alilo en N,N-dimetilacetamida (DMA) en presencia de hidrogenofosfato dipotásico.

Se suspendió noroximorfona (4.0 g) en DMA (7.05 g, 1.75 eq. en masa) a 20-30 °C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción bromuro de alilo (1.68 g, 1.0 eq. mol.). La suspensión resultante se agitó a 20-30 °C durante 60-70 min hasta que se formó una solución marrón clara. Luego se añadió a la mezcla hidrogenofosfato dipotásico (2.43 g, 1 eq. mol.) a 20-30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20-30 °C durante 12 h. Durante la agitación se formó una suspensión ligeramente turbia. La conversión de la reacción se controló mediante HPLC (R&D, % de área), con IPC después de 12 h a 20-30 °C: noroximorfona: 0.2 %, naloxona: 98.0 %, 3-aliil-naltrexona: 0.4 %).

Nota: el contenido de agua de K_2HPO_4 fue del 2.2 % en peso, KF

Ejemplo 5 de síntesis (ejemplo de referencia)

Preparación de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclopropilmetil)-4a,9-dihidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metano benzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona



La noroximorfona (NOMO) se convirtió en naltrexona al reaccionar con bromometilciclopropano en 1-metil-2-pirrolidona (NMP) en presencia de una base. En este trabajo se investigaron dos bases diferentes: el carbonato de sodio y el hidrogenofosfato dipotásico. Además, también se variaron el tiempo de reacción y la temperatura. La Tabla 1, a continuación, enumera las condiciones experimentales para los experimentos completados.

Tabla 1: Condiciones Experimentales

| Experimento ID no. | Tiempo y Temperatura | Base | Eq. en moles (base) | Eq. en masa (NMP) |
|--------------------|----------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| 107-01 | 2.5 h 80 °C | Na_2CO_3 | 1.1 | 1.4 |
| 107-02 | 5.5 h 80 °C | Na_2CO_3 | 1.1 | 1.4 |
| 107-03 | +1.5 h 85 °C | Na_2CO_3 | 1.1 | 1.4 |
| 108-01 | 2.5 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[1]}$ | 1.1 | 1.4 |
| 108-02 | 5.5 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[1]}$ | 1.1 | 1.4 |
| 108-03 | +1.5 h 85 °C | $K_2HPO_4^{[1]}$ | 1.1 | 1.4 |
| 110-01 | 5 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[2]}$ | 1.1 | 1.4 |
| 110-02 | 7 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[2]}$ | 1.1 | 1.4 |
| 111-01 | 5 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[2]}$ | 2.0 | 2.1 |
| 111-02 | 7 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[2]}$ | 2.0 | 2.1 |
| 112-01 | 5 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[2]}$ | 3.0 | 2.8 |
| 112-02 | 7 h 80 °C | $K_2HPO_4^{[2]}$ | 3.0 | 2.8 |

[1] Contenido de agua de K_2HPO_4 = 2.2 % peso, KF

[2] Contenido de agua de K_2HPO_4 = 0.6 % peso, KF

Carbonato de sodio

A 1-metil-2-pirrolidona (NMP) (7.1 g) se le añadieron noroximorfona (5.0 g) y carbonato de sodio (2.0 g, 1.1 eq. mol.) a 20-25 °C. Después de volver inerte con nitrógeno, se añadió gota a gota bromometilciclopropano (2.7 g) y el embudo de goteo se lavó con 1-metil-2-pirrolidona (1.5 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora y se agitó a 80 °C durante 5.5 horas. La temperatura se aumentó a 85 °C y la mezcla de reacción se mantuvo durante 1.5 h. La conversión de la reacción se controló mediante HPLC (R&D, % de área) con IPC como se muestra en la Tabla 2.

Hidrogenofosfato dipotásico

A 1-metil-2-pirrolidona (NMP) (7.1 g) se le añadieron noroximorfona (2.5 g) e hidrogenofosfato dipotásico (en las cantidades indicadas en la Tabla 1 anterior) a 20-25 °C. Después de volver inerte con nitrógeno, se añadió gota a gota bromometilciclopropano (1.4 g) y el embudo de goteo se lavó con 1-metil-2-pirrolidona (0.75 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora y se agitó a 80 °C durante 5.5 horas. La temperatura se aumentó a 85 °C y la mezcla

de reacción se mantuvo durante 1.5 h. La conversión de la reacción se controló mediante HPLC (R&D, % de área) con IPC como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Productos de reacción (HPLC % de área)

| Experimento ID no. | NOMO % de área, HPLC | Naltrexona % de área, HPLC | Impurezas[3] % de área, HPLC |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 107-01 | 1.9 | 93.9 | 3.0 |
| 107-02 | 1.3 | 92.0 | 5.6 |
| 107-03 | 1.1 | 90.9 | 6.3 |
| 108-01 | 18.0 | 80.5 | 0.3 |
| 108-02 | 11.4 | 86.8 | 0.5 |
| 108-03 | 8.5 | 89.5 | 0.6 |
| 110-01 | 2.3 | 96.0 | 0.6 |
| 110-02 | 2.1 | 96.1 | 0.9 |
| 111-01 | 1.7 | 96.5 | 0.6 |
| 111-02 | 1.6 | 96.5 | 0.9 |
| 112-01 | 1.5 | 97.0 | 0.4 |
| 112-02 | 1.4 | 96.9 | 0.7 |

5 ^[3] 3-(ciclopropilmetil)-naltrexona

En resumen, se observó que el uso de Na₂CO₃ daba como resultado la conversión más rápida, pero también la relación de impurezas más alta. Se observó que la conversión con K₂HPO₄ era más lenta. Sin embargo, en comparación con Na₂CO₃, el uso de K₂HPO₄ como base dio como resultado una proporción más baja de la impureza dialquilada no deseada. Si se usó K₂HPO₄ seco, se observó que la reacción casi se completaba. También se observó que una mayor cantidad de K₂HPO₄ daba como resultado una mejor conversión, aunque era necesario diluir la mezcla de reacción para tener una mezcla de reacción agitable.

10 Ejemplo 1 de formulación (ejemplo de referencia)

15 Forma de dosificación oral sólida: ejemplo profético

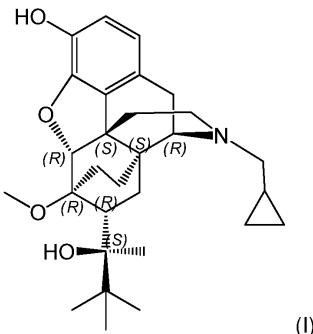
Como realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 3 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar 20 una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Si bien la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

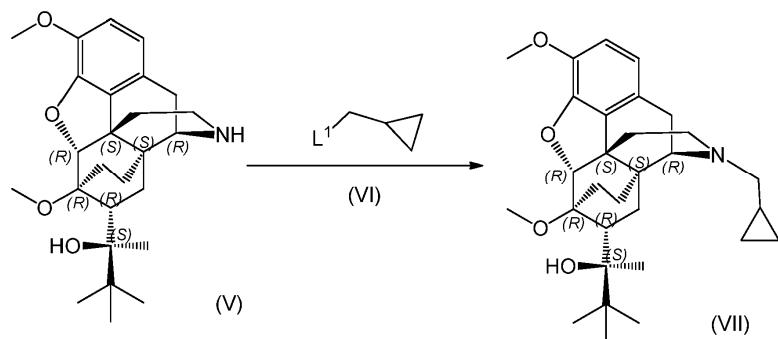
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

5



(I)

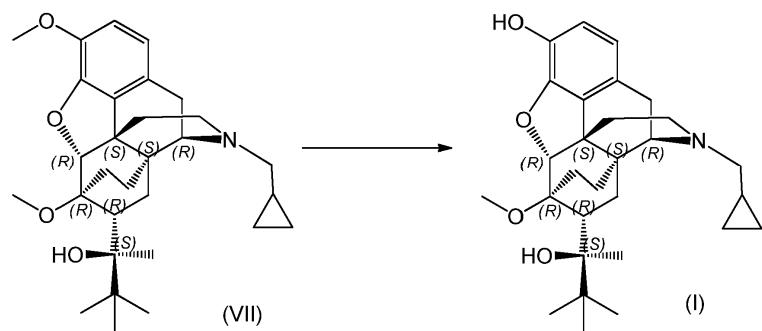
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende



10

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), en el que L¹ es un grupo saliente; en presencia de una base inorgánica; en el que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona con o se pone en contacto con un ácido; y se selecciona entre K₂HPO₄ y K₃PO₄; en un primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII); y

15



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

20

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I) comprende: hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con agente desmetilante; en presencia de una base; en un segundo disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 150 °C; bajo una atmósfera inerte; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

25

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que L¹ es bromo.

30

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.75 equivalentes molares.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base inorgánica es una base inorgánica anhidra, preferiblemente K_2HPO_4 anhídro.

5 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base inorgánica está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 2.25 a aproximadamente 3.25 equivalentes molares.

10 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el primer disolvente orgánico es DMF.

10 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (VII) no se aísla.

15 9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el agente desmetilante es tert-dodecil mercaptano y en el que la base es una base de alcóxido.

15 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la base de alcóxido es $NaOtBu$.

20 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el agente desmetilante está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3.4 equivalentes molares.

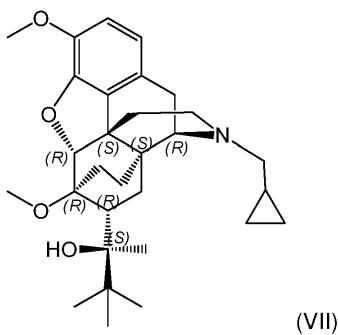
25 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3.4 equivalentes molares.

25 13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con el compuesto (VI) en presencia de un promotor, y preferiblemente en el que el promotor es Nal ; y en el que el Nal está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5% en moles a aproximadamente 10% en moles.

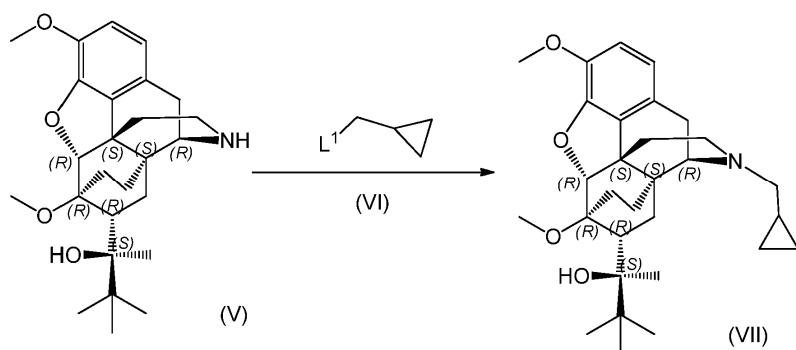
30 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con HCl para producir la correspondiente sal clorhidrato del compuesto de fórmula (I).

35 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), L^1 es bromo; en el que el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad de aproximadamente 1.4 equivalentes molares; la base inorgánica es K_2HPO_4 anhídro; en el que el K_2HPO_4 anhídro está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3 equivalentes molares; el primer disolvente orgánico es DMF; a una temperatura de aproximadamente $60\text{ }^{\circ}\text{C}$; y en el que, cuando se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VII) para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I), el agente desmetilante es tert-dodecilmercaptano; en el que el tert-dodecil mercaptano está presente en una cantidad de aproximadamente 3.1 equivalentes molares; la base es $NaOtBu$; en el que $NaOtBu$ está presente en una cantidad de aproximadamente 3.1 equivalentes molares; el segundo disolvente orgánico es DMF; a una temperatura de aproximadamente $131\text{ }^{\circ}\text{C}$; bajo atmósfera inerte.

45 16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), en el que L^1 es un grupo saliente; en presencia de una base inorgánica; en el que la base inorgánica no forma agua cuando reacciona con o se pone en contacto con un ácido; y se selecciona entre K_2HPO_4 y K_3PO_4 ; en un primer disolvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).

- 5 17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que L^1 es bromo; en el que el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad de aproximadamente 1.4 equivalentes molares; en el que la base inorgánica es K_2HPO_4 anhídrico; en el que K_2HPO_4 anhídrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3 equivalentes molares; en el que el primer disolvente orgánico es DMF; y en el que el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VI) a una temperatura de aproximadamente 60 °C.