

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 949**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/IB2013/001541**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13745178 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2872516**

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

30 Prioridad:

**16.07.2012 US 201261672260 P**

**19.07.2012 US 201261741480 P**

**08.02.2013 US 201361762637 P**

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

**27.12.2017**

73 Titular/es:

**RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)**

**498 Washington Street**

**Coventry, RI 02816, US**

72 Inventor/es:

**MCCARTHY, KEITH;**

**GIGUERE, JOSHUA, R.;**

**GEBBIE, STUART, JAMES y**

**RIDER, LONN, S.**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

ES 2 647 949 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Proceso para la síntesis mejorada de opioides

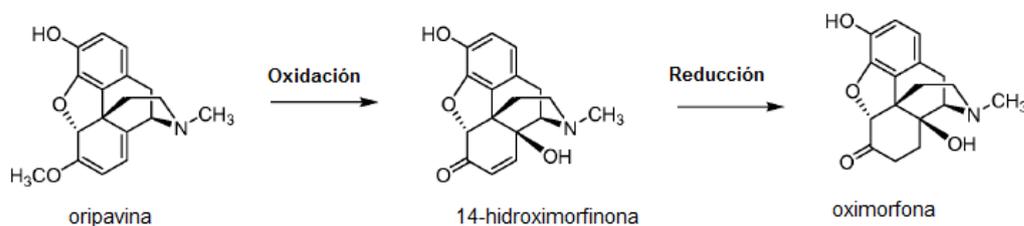
**Descripción adaptada**

5 La presente invención se halla en el campo de la síntesis de opioides farmacéuticos. Proporciona procesos para preparar estos compuestos y composiciones.

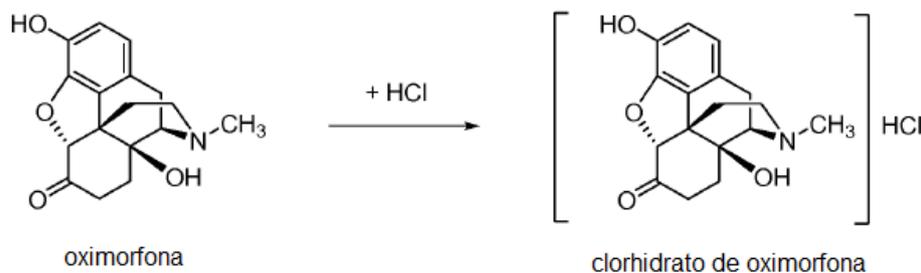
**Antecedentes de la invención**

Los opioides como oximorfona y su sal hidrocloreto se han utilizado durante mucho tiempo como analgésicos.

10 La base de oximorfona se prepara convencionalmente por O-desmetilación de oxicodeona. La base de oximorfona también se puede preparar por oxidación de oripavina a 14-hidroximorfinona, y reducción de la 14-hidroximorfinona a la base oximorfona. Una vía para la preparación de oximorfona por oxidación de oripavina a 14-hidroximorfinona se ilustra en el Esquema 1:

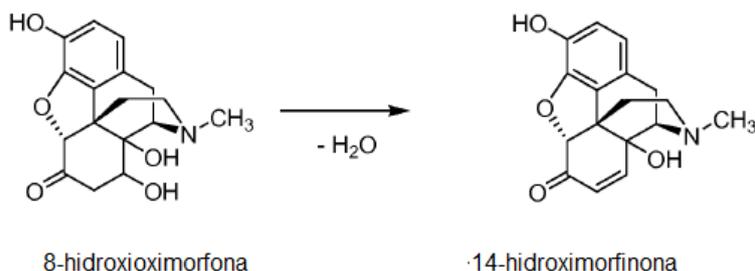
**Esquema 1**

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

**Esquema 2**

20 La etapa de oxidación en la vía sintética ilustrada en el Esquema 1 puede producir subproductos que se pueden convertir en otros subproductos durante la conversión adicional del producto de oxidación (por ejemplo, durante la reacción mostrada en el Esquema 2) o se puede producir en el Compuesto opiato final, composición farmacéutica final o forma de dosis final. Estos subproductos pueden ser indeseados en la composición farmacéutica final o en la forma de dosificación final. La separación de estos subproductos del opiato final a menudo puede ser difícil, llevar tiempo y no ser eficiente en volumen (por ejemplo, si se requiere una separación por HPLC).

25 Por ejemplo, durante la oxidación de oripavina a 14-hidroximorfinona, se pueden formar ciertos subproductos, por ejemplo, 8-hidroximorfinona. Estos subproductos se pueden convertir en 14-hidroximorfinona cuando se añade HCl como se ilustra en el Esquema 3:



### Esquema 3

Por lo tanto, el intermediario de 14-hidroximorfinona que se muestra en el Esquema 1 no es solo el precursor inmediato de oximorfonona, también se encuentra a menudo en la sal de oximorfonona final usada en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en hidrocloreto de oximorfonona. 14-hidroximorfinona pertenece a una clase de compuestos conocidos como  $\alpha,\beta$ -cetonas insaturadas (ABUK). Estos compuestos contienen un componente subestructural (el componente  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada) que produce una relación estructura-actividad alerta para genotoxicidad. Su presencia puede ser no deseada en una composición farmacéutica. Algunas autoridades reguladoras no aprueban una composición farmacéutica o una forma de dosis para uso y venta al público si la cantidad de ABUKs en la composición farmacéutica o en la forma de dosis excede la cantidad establecida por estas autoridades.

En consecuencia, las composiciones de hidrocloreto de oximorfonona convencionales pueden tener que ser sometidas a una o más etapas de procesamiento adicionales (por ejemplo, hidrogenación, múltiples recristalizaciones) para reducir la cantidad de 14-hidroximorfinona o su sal hidrocloreto en las composiciones de hidrocloreto de oximorfonona por debajo del límite establecido por la FDA u otra autoridad regulatoria, antes de que estas composiciones se puedan incorporar en formas de dosis farmacéuticas y/o administrarse a seres humanos. Estas etapas de procesamiento adicionales típicamente aumentan los costos de producción de las formas de dosis farmacéuticas y tienen el potencial de formar nuevos compuestos y/o aumentar cantidades de ciertos compuestos por encima de los límites establecidos por las autoridades regulatorias para estos compuestos.

Los procedimientos convencionales para preparar sales de oximorfonona u oximorfonona a partir de oxicodeona o de oripavina tampoco son a menudo muy eficientes en cuanto a volumen y costo en su etapa de oxidación, o son complicados (por ejemplo, la O-desmetilación de oxicodeona) requieren equipo específico.

El documento WO 2011/117172 describe un proceso para oxidar la tebaína y oripavina a 14-hidroxicodeinona respectiva 14 -hidroxióimorfinona con aislamiento del producto como sal por precipitación.

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

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

Los documentos WO 2006/091885, WO 2011/154826, y WO 2011/032214 describe la oxidación de tebaína en la presencia de ácido trifluoroacético.

El documento WO 2008/070656 describe 8-hidroxióxicodeona y su conversión a 14-hidroxicodeinona.

Existe una necesidad continua de composiciones de oximorfonona y composiciones de sal de oximorfonona que pueden incorporarse directamente en formas de dosis farmacéutica sin o con un número reducido de etapas de procesamiento adicionales, procesos para preparar estas composiciones, compuestos de partida y intermediarios usados en y/o producidos por estos procesos.

También existe una necesidad continua de procesos que permitan un aumento en la eficiencia de volumen, comprendan un número reducido de etapas de procesamiento y/o reducen los costos de fabricación de procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas y formas de dosis que contienen opioides, en comparación con los procesos convencionales.

También existe una necesidad continua de procesos para preparar opioides que exhiban una cantidad reducida de subproductos en los intermediarios de proceso (por ejemplo, de 8-hidroxióximorfonona en el intermediario 14-hidroxióimorfinona) y/o en el producto opioide final (por ejemplo, de 14-hidroxióimorfinona en hidrocloreto de oximorfonona).

### Resumen de la invención

La invención se refiere un procesos para preparar compuestos y composiciones para uso como materiales de partida o materiales intermediarios en la preparación de opioides que incluyen, por ejemplo, base de oximorfona y/o una sal oximorfona. También se describen los uso de estos compuestos y composiciones en la preparación de API y formas de dosis farmacéutica.

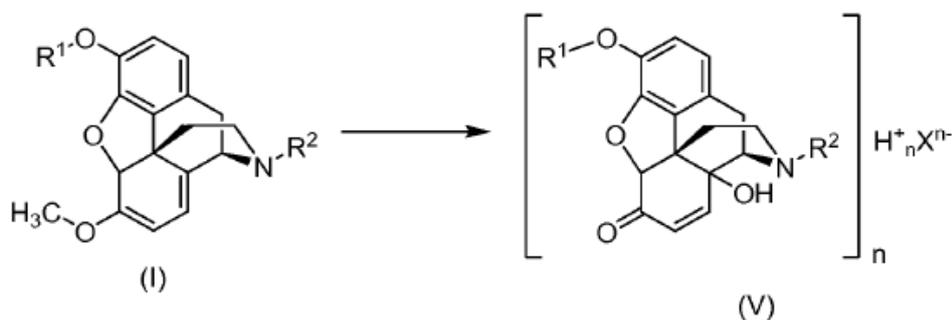
- 5 Las composiciones preparadas con un procedimiento de la invención permiten, entre otras cosas, una preparación más eficiente y menos costosa (por ejemplo, más eficiente en volumen) de productos farmacéuticos que comprenden opioides (por ejemplo, sales de oximorfona) que los procesos convencionales, por ejemplo porque los compuestos y las composiciones preparadas con un proceso de la invención se pueden incorporar en formas de dosis farmacéuticas sin etapas de procesamiento adicionales (por ejemplo, sin ser rehidrogenadas y/o
- 10 recristalizadas antes de la incorporación en las formas de dosis farmacéuticas).

En un aspecto, la invención se refiere un procesos para preparar compuestos y composiciones para uso como materiales de partida o materiales intermedios en la preparación de oximorfona base y/o sales de oximorfona. Estos compuestos y composiciones en realizaciones preferidas comprenden o se preparan a partir de un sulfato de 14-hidroximorfinona o composiciones que comprenden un sulfato de 14-hidroximorfinona. Se pueden usar en el

15 tratamiento de afecciones médicas (por ejemplo, dolor, adicción, tos, diarrea).

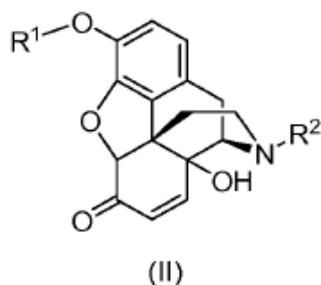
Las composiciones que comprenden sulfato de 14-hidroximorfinona son útiles como materiales de partida o materiales intermedios en la preparación de composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprende oximorfona base y composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprende una sal de oximorfona (por ejemplo, hidrocloreuro de oximorfona).

- 20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula V, o un solvato del mismo, por oxidación de un compuesto de fórmula I (Esquema 4):



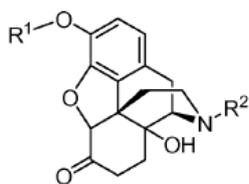
#### Esquema 4

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



- 25 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen a continuación. Un ejemplo de un compuesto de fórmula II es 14-hidroximorfinona. En el compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula II normalmente está protonado por un protón (H<sup>+</sup>), y en consecuencia forma un catión. Por ejemplo, cuando n = 2, los dos protones y dos compuestos de fórmula II que están presentes en el compuesto de fórmula V forma dos cationes de fórmula II en su forma
- 30 protonada.

Dicho compuesto de fórmula V o solvato del mismo se precipita de la mezcla de reacción formada en la reacción del Esquema 4. El compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo luego se puede usar como un material de partida para preparar otros opioides, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV:

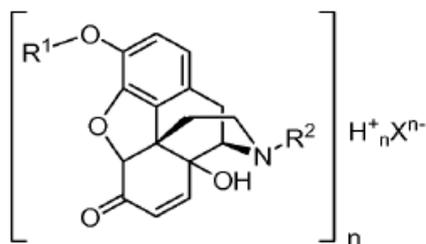


(IV)

donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen a continuación,

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

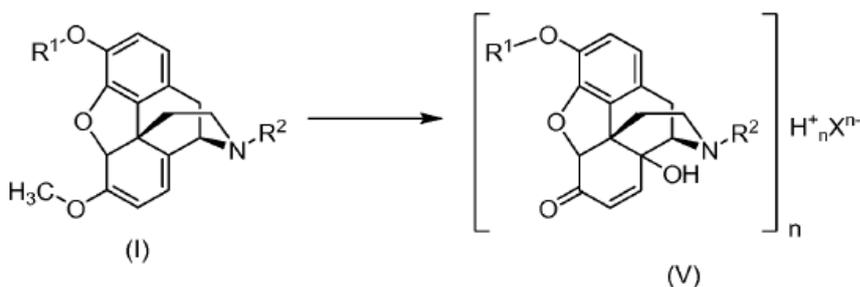
En consecuencia, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo



(V)

10

a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato del mismo, el proceso que comprende:



(I)

(V)

#### Esquema 4

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

donde

$R^1$  es -H, -alquilo( $C_2-C_7$ ), aralquilo, -alqueno( $C_2-C_6$ ),  $-SiR^3_3$ , -cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), -alquilo( $C_1-C_7$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -cicloalqueno( $C_3-C_7$ ), -alquilo( $C_1-C_7$ )-cicloalqueno( $C_3-C_7$ ),  $-CR^4_2-O$ -alquilo( $C_1-C_6$ ), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), -CH(halo)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o un grupo protector de O;

20

$R^2$  es -H, -CH<sub>3</sub>, -alquilo( $C_2-C_7$ ), -alqueno( $C_2-C_4$ ), bencilo, -alquilo( $C_1-C_7$ )-cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), -CN, o un grupo protector de N;

cada  $R^3$  se selecciona de modo independiente de arilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada  $R^4$  se selecciona de modo independiente de -H y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

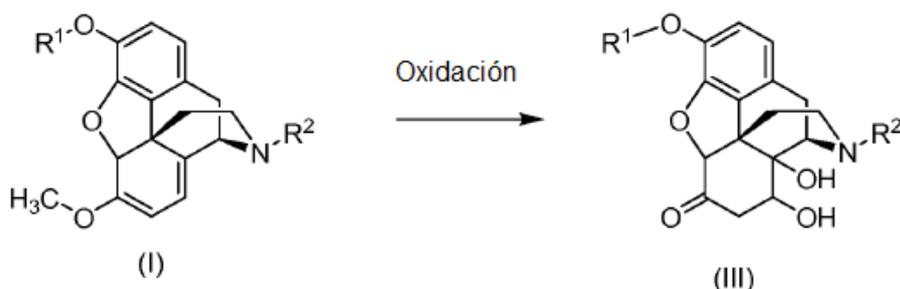
$R^5$  es -arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

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

5 n es 2.

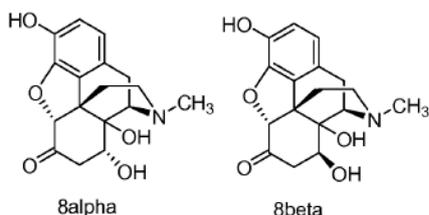
El ácido  $H_n^+X^{n-}$  se añade a la mezcla de reacción antes o durante la reacción de oxidación. Con más preferencia, el ácido  $H_n^+X^{n-}$  está presente en la mezcla de reacción durante la reacción de oxidación completa, es decir, se añade antes del inicio de la reacción de oxidación, o en el inicio de la reacción de oxidación.

10 Además del compuesto de fórmula V, la oxidación del compuesto de fórmula I puede generar un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo. El compuesto de fórmula III se puede formar de la siguiente manera:



### Esquema 5

15 El compuesto de fórmula III es un compuesto 8-hidroxi, por ejemplo, 8-hidroxiormifona. La estereoconfiguración en C-8 de fórmula III puede ser alfa (8 $\alpha$ ) o beta (8 $\beta$ ). La estereoconfiguración 8 $\alpha$  y 8 $\beta$  se ejemplifican para 8-hidroxiormifona en el Esquema 6. El compuesto de fórmula III puede ser el compuesto 8 $\alpha$ , o el compuesto 8 $\beta$ , o una mezcla del compuesto 8 $\alpha$  de fórmula III y el compuesto 8 $\beta$  de fórmula III.



### Esquema 6

20 La formación del compuesto de fórmula V o solvato del mismo puede reducir la cantidad del compuesto de fórmula III que está presente después de la oxidación del compuesto de fórmula I, en comparación con un proceso donde el compuesto de fórmula I se oxida sin involucrar el compuesto de fórmula V.

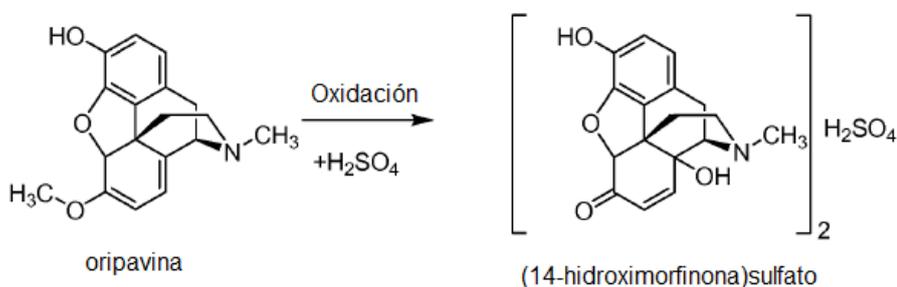
25 Una vez que se forma el compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se precipita y aísla. Normalmente, al menos algún compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo permanece en el sobrenadante. En consecuencia, una separación del compuesto de fórmula III a partir del compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede obtener mediante la precipitación. El compuesto precipitado y aislado, que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato del mismo, puede contener una relación inferior del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula V que la relación del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula V en licor madre.

30 En consecuencia, por ejemplo, la formación de una sal 14-hidroxiormifona (compuesto de fórmula V) y el aislamiento de la sal precipitada parece evitar o reducir (i) la formación de 8-hidroxiormifona durante la oxidación de oripavina, en comparación con procesos que no involucran la formación del compuesto de fórmula V, (ii) la presencia de 8-hidroxiormifona en una composición que comprende oximorfona base obtenida por medio de un compuesto de fórmula V, y (iii) la presencia de 8-hidroxiormifona o una sal del mismo y 14-hidroxiormifona o una sal del mismo en una sal oximorfona o en una composición farmacéutica que comprende una sal de oximorfona. Lo mismo aplica a otros compuestos de fórmula V y los correspondientes compuestos de fórmulas I, II, III, y IV.

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

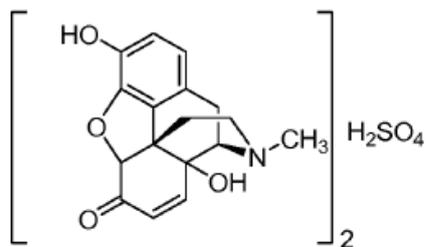
Además, la adición del ácido  $H^+_nX^{n-}$  puede permitir un proceso de oxidación más eficiente en volumen, en comparación con la reacción de oxidación convencional que se ejemplifica en la sección de Antecedentes para la oxidación de oripavina. La eficiencia en volumen de una reacción posterior usando el compuesto de fórmula V o solvato del mismo como material de partida también se puede mejorar cuando el compuesto de fórmula Vo solvato del mismo se utiliza en su forma precipitada.

Un ejemplo de forma de realización del proceso para preparar un compuesto de fórmula V es un proceso para preparar 14-hidroximorfinona como su sal sulfato (o un solvato del mismo), que abarca la oxidación de oripavina ilustrada en el Esquema 7:



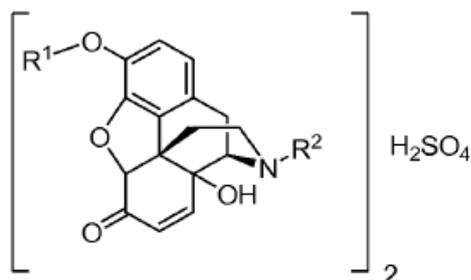
**Esquema 7**

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



o un solvato del mismo.

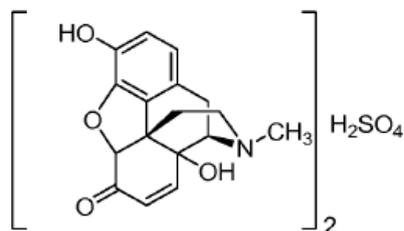
In la presente invención, el compuesto de fórmula V es



o un solvato del mismo,

donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente.

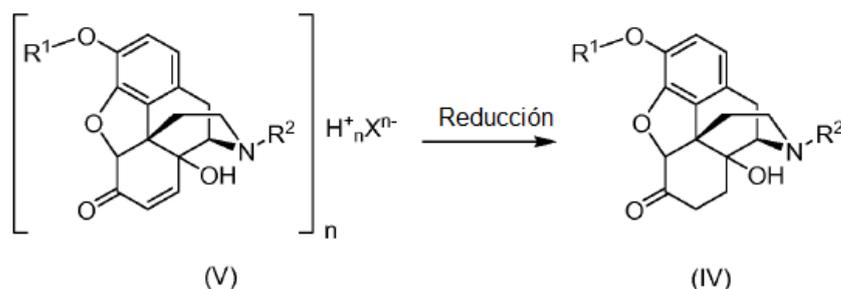
En una realización, el compuesto de fórmula V es



o un solvato del mismo. En el contexto de la presente invención, este compuesto se designará como sulfato de 14-hidroximorfinona. Debido a su composición estequiométrica, también se puede designar como bis(14-hidroximorfinona)sulfato. Los términos sulfato del (compuesto de fórmula II) (por ejemplo, sulfato de 14-hidroximorfinona) y sulfato de bis(compuesto de fórmula II) (por ejemplo, sulfato de bis(14-hidroximorfinona) se usan de modo indistinto en el contexto de la presente invención.

Además, se proporciona como un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo, el proceso que comprende una conversión de un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo a un compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo, por ejemplo, mediante la hidrogenación del compuesto de fórmula V o solvato del mismo. En dicho proceso, el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo se puede usar como un material de partida o como un material intermediario. En cada uno de estos casos, dicho compuesto de fórmula V o solvato del mismo se prepara mediante el proceso a partir del compuesto de fórmula I como se describió anteriormente.

Dicho proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo se puede representar mediante el siguiente Esquema de reacción 8:

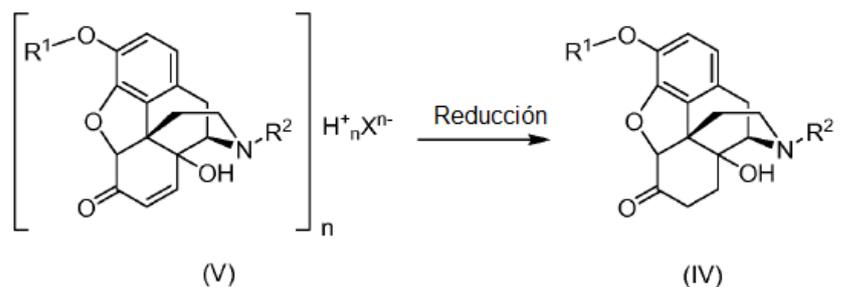


**Esquema 8**

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>n-</sup> y n se definen como anteriormente.

El proceso comprende las etapas de preparar y aislar el compuesto de fórmula V como se describió anteriormente; lo que proporciona una solución o suspensión del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo; y reducción del compuesto de fórmula V o solvato del mismo al compuesto de fórmula IV o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo

En consecuencia, la presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo de un compuesto que tiene la fórmula V o un solvato del mismo



comprendiendo el proceso las etapas de

(a) a (d) preparar y aislar el compuesto de fórmula V como se describió anteriormente;

(e) proporcionar una solución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato del mismo; y

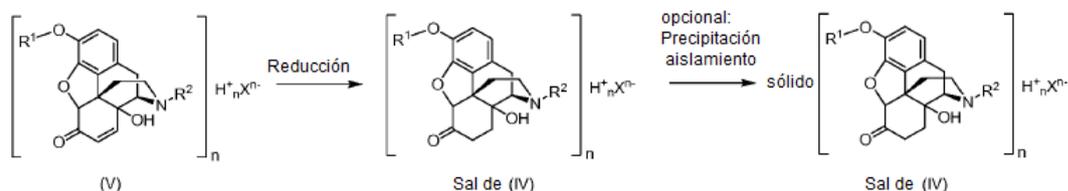
5 (f) reducir el compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula IV,

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

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

10

En una realización, el compuesto de fórmula IV está presente, por ejemplo, como su sal sulfato en la mezcla de reacción, y esta sal sulfato o un solvato del mismo puede ser opcionalmente aislado de la mezcla de reacción, por ejemplo por precipitación y posterior aislamiento del precipitado. En dicha forma de realización, el proceso se puede representar mediante el siguiente Esquema de reacción:



15

comprendiendo el proceso las etapas de

(a) a (d) preparar y aislar el compuesto de fórmula V como se describió anteriormente;

(e) proporcionar una solución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato del mismo;

y

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

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

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

25

Debe ser evidente para una persona experta en la técnica que los términos "sal" y "solvato" en la presente memoria descriptiva abarcan "una sal farmacéuticamente aceptable" y "un solvato farmacéuticamente aceptable", respectivamente. La formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable se puede obtener ya sea directamente o mediante la preparación de una sal o solvato farmacéuticamente inaceptable y una conversión subsiguiente a la sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Una conversión de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable a otra sal o solvato farmacéuticamente aceptable también es posible.

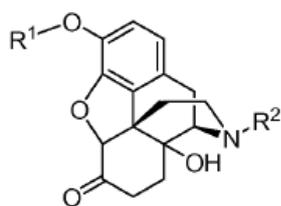
30

Los procesos de la presente invención son adecuados para reducir la cantidad de un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo preparado directamente a partir del compuesto de fórmula V o por medio de un proceso que utiliza el compuesto de fórmula V como un intermediario, en comparación con los procesos que usan otros materiales intermediarios o de partida. En particular, usando el compuesto de fórmula V permite la reducción de la cantidad del compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula IV. Esto, a su vez, puede producir cantidades más bajas del compuesto de fórmula II que se pueden formar durante la conversión del compuesto de fórmula IV a una sal del mismo mediante la adición de ácido después de la etapa (f) del proceso descrito anteriormente.

35

40

El producto obtenible por dicho proceso que abarca las etapas (e) y (f) es un compuesto de fórmula IV

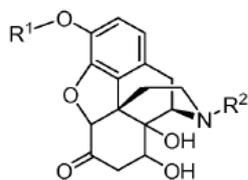


(IV)

donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente,

o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo. En una realización, dicho compuesto de fórmula IV se prepara como su sal o un solvato del mismo que tiene  $X^{n-}$  como anión, es decir como su sal sulfato o un solvato del mismo. Como ya se indicó anteriormente, el producto de dicho proceso que abarca las etapas (e) y (f) con preferencia es sulfato de oximorfona.

Dicho compuesto de fórmula IV o sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo, cuando se prepara por un proceso de acuerdo con la presente descripción, puede comprender solo muy bajas cantidades de un compuesto de fórmula II. Como se explicó anteriormente, en las condiciones descritas en la técnica previa, un compuesto de fórmula II se puede formar a partir del compuesto de fórmula III cuando se prepara el compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo. En particular, el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato mismo farmacéuticamente aceptable cuando se prepara por el proceso de acuerdo con la presente invención puede comprender una cantidad del compuesto de fórmula II que está por debajo de una cantidad umbral deseada, por ejemplo, una cantidad de umbral establecida por las autoridades reguladoras para la aprobación de las composiciones farmacéuticas para uso y venta al público, y/o comprende una cantidad del compuesto de fórmula III



(III)

donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente,

o una sal o solvato del mismo,

que es insuficiente para aumentar la cantidad de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, después del procesamiento adicional del compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo, por encima de dicha cantidad umbral.

Una composición farmacéutica puede comprender una sal de un compuesto de fórmula IV (por ejemplo, una sal de oximorfona), un compuesto de fórmula III (por ejemplo, 8-hidroxioximorfona) o una sal del mismo, y un compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroximorfinona) o una sal del mismo, la composición que tiene una relación de (i) el compuesto de fórmula III (por ejemplo, 8-hidroxioximorfona) a (ii) el compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroximorfinona) que es la misma o aproximadamente la misma que la relación de (i) el compuesto de fórmula III (por ejemplo, 8-hidroxioximorfona) a (ii) el compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroximorfinona) en la composición a partir de la cual se preparó directamente (es decir, dentro de 20% de la relación de la composición de la que se preparó). Los procesos de la invención permiten una preparación más eficiente y económica de las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, la preparación de hidrocloreto de oximorfona puede ser más eficiente porque la relación de (i) la 8-hidroxioximorfona a (ii) la 14-hidroximorfinona en el producto final se conoce antes de fabricar el producto final y el proceso de fabricación se puede ajustar o planificar sobre la base de esta relación.

La presente descripción además describe composiciones farmacéuticas y formas de dosis, que comprenden un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable como se definió anteriormente (por ejemplo, hidrocloreto de oximorfona). Estas composiciones farmacéuticas pueden tener un perfil de subproducto diferente y pueden tener una eficacia diferente a las composiciones farmacéuticas preparadas por medio de la base libre de un compuesto de fórmula II, en lugar de por medio del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. El contenido del compuesto II en estas composiciones farmacéuticas puede diferir del contenido del compuesto de fórmula II en las composiciones farmacéuticas preparadas por medio de la base libre de un compuesto de fórmula II, en lugar de por medio del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. Esto abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula IV o la sal o solvato del mismo farmacéuticamente

aceptable y un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo en una cantidad que está por debajo de una cantidad umbral deseada, por ejemplo, una cantidad de umbral requerida por las autoridades regulatorias para la aprobación de estas composiciones para uso y venta al público. También abarca composiciones farmacéuticas que comprende, además del compuesto de fórmula IV o la sal o solvato mismo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo en una cantidad que es insuficiente para aumentar los niveles del compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, después del procesamiento adicional de las composiciones farmacéuticas descritas en la técnica previa, la cantidad umbral deseada del compuesto de fórmula II dicha anteriormente. También abarca composiciones farmacéuticas que comprende, además del compuesto de fórmula IV o la sal o solvato mismo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo, donde el compuesto de fórmula III está presente en una cantidad que es insuficiente para aumentar los niveles del compuesto de fórmula II, después del procesamiento adicional descrito en la técnica previa, cantidad umbral deseada dicha anteriormente.

La presente descripción también describe las composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprende un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que se selecciona del grupo que comprende o que consiste en oximorfona, naltrexona, naloxona, nalfurafina, metilnaltrexona, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, donde la cantidad del compuesto de fórmula III en las composiciones farmacéuticas o formas de dosis es insuficiente para aumentar la cantidad total de compuesto de fórmula II en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis, después del procesamiento adicional de las composiciones farmacéuticas o formas de dosis como se describe en la técnica previa, cantidad umbral deseada dicha anteriormente. Con preferencia, el compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable es oximorfona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable

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

Los compuestos y las composiciones preparados de acuerdo con la presente invención, que incluye la composiciones del intermediario, se puede usar, por ejemplo, en la fabricación de las composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprende al menos un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que incluye los compuestos de fórmula IV que se indican específicamente en la presente descripción. Esta composiciones farmacéuticas y formas de dosis se pueden usar para tratar o prevenir una o más de las siguientes afecciones médicas: dolor, adicción, tos, constipación, diarrea, insomnio asociado con y/o causado por dolor, tos o adicción, depresión asociada y/o resultantes de dolor, tos o adicción, o una combinación de dos o más de las condiciones anteriores.

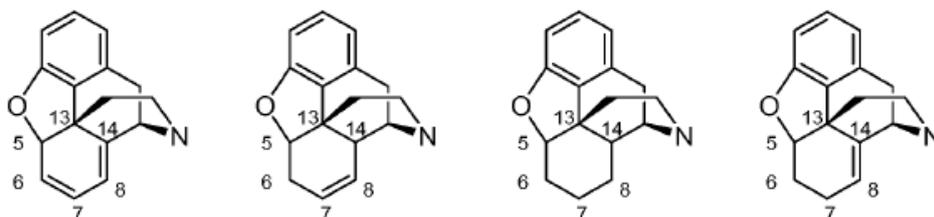
### Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones en el contexto de la presente invención.

El artículo indefinido "un" o "una" pretenden significar una o más de las especies designadas por el término que sigue a dicho artículo. Por ejemplo, "un compuesto de fórmula II" abarca una o más moléculas del compuesto de fórmula II.

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

Un "opioide" en su sentido más amplio abarca todos los compuestos usualmente designados con dicho término en la técnica, que incluye opioides que actúan como un agonista en receptores opioides y opioides que actúan como un antagonista en los receptores opioides. Los agonistas parciales y antagonistas parciales son también conocidos y están comprendidos por el término "opioide". Los agonistas opioides incluyen, por ejemplo, oximorfona, oxicodona, noroxifomona, nalfurafina y sales y solvatos de cualquiera de los anteriores. Los antagonistas opioides incluyen, por ejemplo, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalmeveno y sales y solvatos de cualquiera de los anteriores. En el contexto de la presente patente, el término "opioide" abarcará un compuesto que tiene uno de los siguientes armazones (que se designarán como "armazón de morfina" en el contexto de la presente invención):

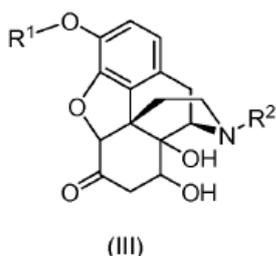


El grado de insaturación del anillo formado por 5, 6, 7, 8, 14 y 13 átomos pueden variar (el anillo, por ejemplo, puede contener solo enlaces simples como en los compuestos de fórmula III, contiene solo un enlace doble como en los compuestos de fórmula II, o contiene dos enlaces dobles como en los compuestos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

- 5 En consecuencia, en el contexto de la presente invención, el término "opioide" en su sentido más amplio abarca compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V. En los procesos de la presente invención, los opioides pueden servir como materiales de partida, intermediarios o productos finales. También pueden (por ejemplo en el caso de un compuesto de fórmula V) servir también como producto intermediario o final en un proceso y como material de partida en otro proceso. Siempre que se menciona en la presente un "proceso para preparar un opioide", quedará claro del contexto
- 10 cuál opioide se prepara. En un sentido más estrecho, el término "opioide" designará compuestos de fórmula IV y sales (opcionalmente farmacéuticamente aceptables) y sus solvatos. Uno de los objetos de la presente invención es la provisión de procesos para preparar en última instancia compuestos de fórmula IV o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden servir como API (por ejemplo, oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y sus precursores inmediatos (por ejemplo, un compuesto de fórmula V que contiene 14-hidroximorfina). Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, el término "opioide" también se usará para referirse a compuestos de fórmula IV, mientras que el término "precursor opioide" también se usará para referirse a compuestos de Fórmula V.

La "cantidad umbral" del compuesto de fórmula II en composiciones farmacéuticas y formas de dosis se puede establecer por autoridades reguladoras tales como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y luego se puede obtener de la última versión de las directrices de la FDA ("Directrices") o, si ciertos compuestos de fórmula II no se abordan en dichas pautas, de la última versión de las Directrices de la ICH. En el contexto de la presente invención, la cantidad umbral puede ser de 10 ppm o menos.

El término "compuesto 8-hidroxi" en el contexto de la presente patente significa un compuesto que contiene un grupo hidroxilo de la posición 8 del armazón de morfina. En un sentido más estricto, significa un compuesto que tiene la estructura de fórmula III:



donde

R<sup>1</sup> es -H, -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), aralquilo, -alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub>, -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CR<sup>4</sup><sub>2</sub>-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), -CH(halo)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o un grupo protector de O;

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

cada R<sup>3</sup> se selecciona de modo independiente de arilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con preferencia de -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con más preferencia -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub> es trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBDMS), trietilsililo (TES), o triisopropilsililo (TIPS);

cada R<sup>4</sup> se selecciona de modo independiente de -H y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y con preferencia es -H; R<sup>5</sup> es -arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

o una sal o solvato del mismo. El término "compuesto 8-hidroxi" incluye el compuesto 8α-hidroxi de fórmula III y/o el compuesto 8β-hidroxi de fórmula III.

Como se usa en conexión con los compuestos de fórmula I, II, III, IV y V, los términos usados en la presente tienen el siguiente significado.

5 "-Alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Los alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo y -n-heptilo. Un alquilo ramificado significa que uno o más grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- de un alquilo de cadena lineal. El número total de átomos de C en un alquilo de cadena ramificada es de 3 a 7 átomos de C. Los alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) ramificados representativos incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -tert-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 10 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, y 1,3-dimetilpentilo.

15 "-Alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Los alquilos(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) de cadena lineal representativos incluyen -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo y -n-heptilo. Un alquilo ramificado significa que uno o más grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- de un alquilo de cadena lineal. El número total de átomos de C en un alquilo de cadena ramificada es de 3 a 7 átomos de carbono. Los alquilos(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) ramificados representativos incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -ter-butilo, -iso-pentilo, -nopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 20 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, y 1,3-dimetilpentilo.

25 "-Alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los alquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo. Los alquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ramificados representativos incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -ter-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

30 "-Alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono. Los alquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, y -n-pentilo. Los alquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadena ramificada representativos incluyen -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -ter-butilo, -iso-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, y 1,2-dimetilpropilo.

35 "0061] "-Alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono y que incluyen al menos un enlace doble de carbono-carbono. Los -alquenos(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -1, 3-butadienilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-pentenilo, -4-pentenilo, -1,3-pentadienilo, -1,4-pentadienilo, -2,4-pentadienilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -4-hexenilo, -5-hexenilo, -1,3-hexadienilo, -1,4-hexadienilo, -1,5-hexadienilo, -2,4-hexadienilo, -2,5-hexadienilo, -3,5-hexadienilo, -1,3,5-hexatrienilo. Los -alquenos (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena ramificada representativos incluyen -iso-butilenilo, -iso-pentilenilo.

40 "-Alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, o 4 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble de carbono-carbono. Los alquenos(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -iso-butilenilo, -1,3-butadienilo.

45 "-Alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo, (metoximetoxi)metil-, 1-(metoxi)-1-metoxietil-, trimetoximetil-, 2-((metoxi)metoxi)-2-metilpropil-, 3-(1,1,1-trimetoxipropano), (metoxi)trimetoximetil-, (2,2,2-trimetoxietoxi)-.

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

50 "-Cicloalqueno(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)" significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono en el sistema cíclico y 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono. Los -cicloalquenos(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) representativos incluyen -ciclopropenilo, -ciclobutenilo, -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo.

55 "-C(halo)<sub>3</sub>" significa un grupo metilo donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha reemplazado con un halógeno. Los grupos -C(halo)<sub>3</sub> representativos incluyen -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, y -Cl<sub>3</sub>, y grupos con halógenos mixtos como -CF<sub>2</sub>Cl.

"-Halógeno" o "-halo" significa -F, -Cl, -Br, o -I.

"Aralquilo" significa cualquiera de los grupos alquilo mencionados anteriormente sustituidos con uno, dos o tres grupos arilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo aralquilo es un -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo y fenetilo.

5 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)). Los ejemplos de grupos arilo incluyen grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo. En una realización, el grupo arilo se selecciona entre fenilo y naftilo.

10 "Grupos protectores de O" o "grupos protectores de oxígeno" Incluyen cualquier grupo que puede ser adecuado para proteger el oxígeno que toma parte de una reacción, y que se puede eliminar después de la reacción. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen acetato (Ac), benzoato, trifluoro benzoato, 4-clorobenzoato, pivaloato, metoximetilo, benciloximetilo, bencilo, p-metoxibencilo (PMB), ter-butil dimetilsililo (TBS), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), ter-butildifenilsililo (TBDPS), monocloroacetato, trifluoroacetato, levulinilo, 4-O-acetil-2,2-dimetilbutanoato (ADMB), tritilo, dimetoxitritilo, tosilo, mesilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (Alloc) y naftilo y 4-halobencilo. Los ejemplos adicionales se pueden hallar en Wuts y Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4ª Edición (2006).

15 "Grupos protectores de N" o "grupos protectores de nitrógeno" incluyen cualquier grupo que puede ser adecuado para proteger el nitrógeno que toma parte de una reacción, y que se puede eliminar después de la reacción. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ter-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), Alloc, tosilo, bencensulfonilo, trifluorometilcarbonilo, y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (TroC). Otros ejemplos se pueden hallar en Wuts y Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 4ª Edición (2006).

El término "solvato" en el contexto de la presente patente en su sentido más amplio significa un producto de asociación de un compuesto o sal de la presente descripción con una molécula de disolvente.

25 La relación molar de la molécula del disolvente por molécula del compuesto puede variar. La relación molar de disolvente al compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato), o menos de 1 (por ejemplo, 0,5 en un hemihidrato). La relación molar no debe ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroxi morfina se une al monohidrato de sulfato de 14-hidroxi morfina. Se aplica a los compuestos de fórmula I, II, III, IV y V o, cuando sea apropiada, a sus sales, el solvato es en ciertas realizaciones un hidrato, por ejemplo a monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero dentro del rango de 0,5 a 10,0. En ciertas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 8. En ciertas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 6, es decir a mono-a hexahidrato. En ciertas realizaciones, es un monohidrato o un pentahidrato.

35 Los términos "precipitante"/"precipitar"/"precipitación" en el contexto de la presente patente abarcará "cristalizante"/"cristalizar"/"cristalización" a menos que se indique de otro modo. En ciertas realizaciones, el precipitado descrito en la presente es amorfo. En ciertas realizaciones, el precipitado es una mezcla de componentes amorfos y cristalinos. En ciertas realizaciones, el precipitado descrito en la presente es cristalino. Por ejemplo, sulfato de 14-hidroxi morfina puede precipitar en una forma cristalina durante un proceso de la presente invención.

45 El acrónimo "ppm" significa partes por millón. Para los fines de la presente patente, se dan los valores numéricos de la cantidad de ppm de opioides contenidos en una composición que contiene más de un opioide en relación con la cantidad de opioide ("opioide de referencia") que constituye la mayoría de los opioides contenidos en dicha composición. Dicho opioide de referencia será típicamente un compuesto de fórmula IV o un compuesto de fórmula II (que puede estar presente en la composición como un resto estructural de los compuestos de fórmula V). Los valores de ppm se pueden determinar realizando una resolución cromatográfica de la composición y cálculo subsiguiente de las cantidades relativas o absolutas de los componentes opioides sobre la base del área del pico. Para los propósitos de la presente invención, se puede realizar un procedimiento de HPLC (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 12 para oximorfona y sus precursores). Los componentes de la composición se pueden detectar a una cierta longitud de onda (por ejemplo, a 292 nm para oximorfona y sus precursores). La relación de área del pico de HPLC de un determinado componente opioide con el opioide de referencia determina el valor de ppm. El valor numérico de la cantidad de ppm del compuesto opioide que constituye la mayoría de los opioides en la composición (es decir del opioide de referencia, que puede ser un compuesto de fórmula II o fórmula IV) se puede obtener del área porcentual del pico de este Compuesto en relación con la suma de superficie de todos los picos de opioides.

55 Bajo las condiciones de HPLC usadas en el contexto de la presente invención (por ejemplo, las condiciones de HPLC descritas en el Ejemplo 12 para oximorfona y sus precursores, o cualquier otra condición de HPLC de fase inversa), cualquier sal no se determinará en su forma de sal, pero en una forma disociada. Por ejemplo, el resto

opioide de un compuesto de fórmula V (por ejemplo, de sulfato de 14-hidroxiformina) se detectará y cuantificará en su forma disuelta, es decir como compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroximorfina). Por consiguiente, el área de pico de HPLC detectable para una sal de opioide será el área de pico de HPLC que se detecta para el resto opioide comprendido en dicha sal. En el caso de que una sal contenga más de un resto de opioide por anión, el procedimiento de HPLC no detecta la cantidad absoluta/relativa de la propia sal, sino de su resto opioide. Si en dicha sal están presentes dos restos opioides por anión (tal como en un compuesto de fórmula V en la que n es 2), el área del pico detectada en la HPLC se debe a la presencia de los dos restos opioides contenidos en dicha sal.

Esto tiene la siguiente consecuencia: como se definió anteriormente, el valor numérico de ppm para un opioide es la relación del área del pico para dicho opioide en relación con el área del pico del opioide de referencia. En el caso de que la presente patente se refiera a valores numéricos de ppm para una relación de un compuesto de fórmula III a un compuesto de fórmula V, en efecto se proporciona una relación del área del pico para un compuesto de fórmula III al área del pico de los restos que tienen la fórmula II (que están contenidos en el compuesto de fórmula V). Un compuesto de fórmula V comprende n veces la unidad estructural de fórmula II (por ejemplo, dos veces para una sal de sulfato). Todos los valores de ppm dados en la descripción se basan en la relación del área del pico original del resto opioide, sin ajustarlos dividiéndolos por n. Por ejemplo, si se determina una relación de área del pico de 4 ppm mediante HPLC para un compuesto de fórmula V donde n es 2, el valor de ppm correspondiente será también 4 (y no 2). Esta forma de dar las relaciones de compuestos en ppm se designará como "relación de área del pico de HPLC" en lo siguiente.

Los picos opioides que se consideran típicamente en este procedimiento de determinación son picos que tienen un espectro UV-Vis que es típico para un opioide. En las realizaciones en las que un compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfina o un compuesto de fórmula IV es oximorfona, típicamente se pueden considerar los picos de N-óxido de oximorfona, pseudo-oximorfona (es decir, 2,2'-bisoximorfona), 14-hidroximorfina, 14-hidroxiisomorfina, 10-cetooximorfona, 14-hidroximorfina N-óxido, 10-hidroxioximorfona, 8-hidroxioximorfona, N-óxido de 14-hidroximorfina, hidromorfona, oximorfona, 6 $\alpha$ -oximorfol (es decir, 14-hidroxiidihidromorfina), 6 $\beta$ -oximorfol (es decir, 14-hidroxiidihidroisomorfina), oripavina, 8,14-dihidrooripavina, oxiconona (véase, por ejemplo, Ejemplo 12) (si está presente). Sin embargo, no se deben considerar todos estos picos. Usualmente es suficiente considerar solo algunos de ellos, por ejemplo 10-hidroxioximorfona, 8-hidroxioximorfona, 14hidroximorfina, oximorfona, 6 $\alpha$ -oximorfol, y oripavina.

Se puede usar un procedimiento de HPLC de fase inversa para la determinación de valores de ppm.

La detección de los componentes de la muestra se puede realizar usando un detector UV/VIS, por ejemplo, a una longitud de onda de 292 nm.

Alternativamente, la detección de los componentes de la muestra se puede realizar usando un espectrómetro de masas. La cantidad de un determinado componente se puede determinar usando un estándar interno tritiado. Sin embargo, este procedimiento de detección no requiere la "relación de área del pico de HPLC" descrita anteriormente, ya que utiliza un estándar interno.

En las realizaciones preferidas, el procedimiento de HPLC descrito en el Ejemplo 12 se usa para la determinación de los valores de ppm. En un aspecto de dichas realizaciones, R<sup>1</sup> es -H. En un aspecto de dichas realizaciones, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfina y/o el compuesto de fórmula IV es oximorfona.

En algunos casos, se utiliza un procedimiento de HPLC descrito para un opioide en la USP o en la Farmacopea Europea para el análisis de muestras que contienen dicho opioide como componente. Para el hidrocloreto de naloxona, este puede ser el procedimiento de HPLC descrito en la Farmacopea Europea 01/2008:0729. Para el hidrocloreto de naltrexona, este puede ser el procedimiento de HPLC descrito en Farmacopea Europea 01/2008:1790.

El término "API" en el contexto de la presente invención significa "ingrediente farmacéutico activo" (por ejemplo, hidrocloreto de oximorfona) y se usará en su sentido más amplio como sinónimo de un compuesto farmacéuticamente activo en el contexto de la presente descripción. Cuando se usa un API en la preparación de una composición farmacéutica o forma de dosis, el API es el componente farmacéuticamente activo de dicha composición farmacéutica o forma de dosis. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosis que contienen un API pueden ser aprobadas por una agencia gubernamental para su venta y uso en un paciente (por ejemplo, un ser humano). Los ejemplos de APIs descritos en el contexto de la presente descripción incluyen, por ejemplo, compuestos de fórmula IV y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo oximorfona o hidrocloreto de oximorfona.

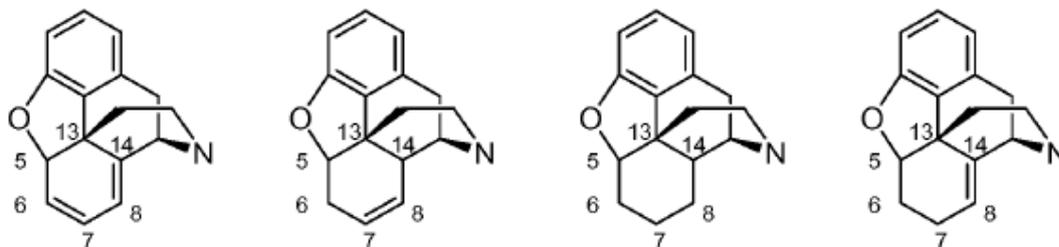
El término "composición farmacéutica" en el contexto de la presente patente significa una composición que contiene un API y es adecuado para usar en un paciente (por ejemplo, y un ser humano). Puede ser aprobado por una agencia gubernamental para venta y uso en el paciente. Los ejemplos para las composiciones farmacéuticas descritas en el contexto de la presente invención están entre las composiciones que contienen un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, oximorfona o hidrocloreto de oximorfona. Las composiciones farmacéuticas pueden ser composiciones preparadas de acuerdo con la invención si

cumplen con los requerimientos regulatorios para composiciones farmacéuticas que contienen el mismo API.

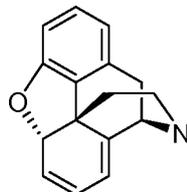
El término "sal" en el contexto de la presente patente significa un compuesto que comprende al menos un catión (por ejemplo, uno o dos cationes de 14-hidroximorfina resultantes de la protonación de 14-hidroximorfina (base libre) por un ácido de Bronsted (como el ácido sulfúrico) y al menos un anión (por ejemplo, un anión sulfato). Una sal puede ser el resultado de la reacción de neutralización entre un ácido y una base (por ejemplo, un ácido de Bronsted y una base de Bronsted, o un ácido de Lewis y una base de Lewis). En su forma sólida, la sal puede tener una estructura cristalina. El término "sal" tal como se utiliza en la presente patente incluye formas anhidras, solvatadas o hidratadas de la sal. Cuando se menciona una solución o mezcla que contiene una sal, el término "sal" también abarcará la forma disuelta de la sal. El término también abarca sales farmacéuticamente aceptables, en particular cuando se refiere a una sal de un compuesto que puede servir como API. En el contexto de la presente invención, cuando se menciona una sal de 14-hidroximorfina, se refiere a una sal que contiene un catión de 14-hidroximorfina, resultante, por ejemplo, de la protonación de la 14-hidroximorfina. Lo mismo se aplica a otras sales que contienen un catión con un armazón de morfina, por ejemplo, una sal de un compuesto 8-hidroxilo en el que  $R^1$  es -H. Un ejemplo de una sal de acuerdo con la presente invención es un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. Un ejemplo de dicho compuesto de fórmula V es una sal que consiste en dos moléculas de 14-hidroximorfina y una molécula de  $H_2SO_4$ , es decir, que comprende dos cationes de 14-hidroximorfina por anión sulfato (sulfato de 14-hidroximorfina). En esta sal, el catión resulta de la protonación de dos moléculas de 14-hidroximorfina y el anión es el sulfato resultante. En el proceso de la presente invención para preparar un compuesto de fórmula V, una sal que es un compuesto de fórmula V está en su forma sólida después de la precipitación y el aislamiento. Otro ejemplo para una sal de acuerdo con la presente invención es una sal de un compuesto de fórmula IV o un solvato del mismo. Un ejemplo de dicha sal de un compuesto de fórmula IV es una sal que consiste en dos moléculas de oximorfona y una molécula de  $H_2SO_4$ , es decir, que comprende dos cationes oximorfona por anión sulfato (sulfato de oximorfona). En esta sal, el catión resulta de la protonación de dos moléculas de oximorfona y el anión es el sulfato resultante. En realizaciones preferidas del proceso para preparar una sal de un compuesto de fórmula IV de la presente invención, dicha sal de un compuesto de fórmula IV se aísla en su forma sólida.

Siempre que un compuesto o fórmula mencionado en la presente invención contenga un átomo o elemento estructural que puede ser un estereocentro (por ejemplo, un átomo de carbono quiral o la estructura del armazón de morfina), cubrirá todos los estereoisómeros posibles, a menos que se indique lo contrario.

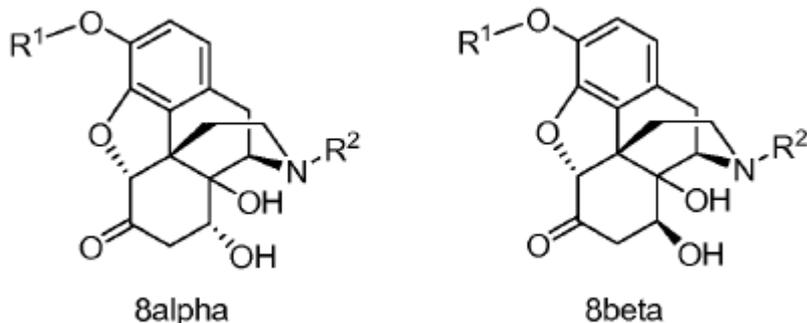
Para compuestos que contienen el armazón de morfina, se preferirá la estereoconfiguración natural del armazón de morfina como se muestra a continuación:



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

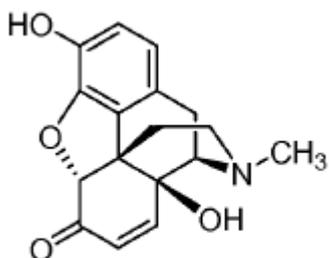


Para los compuestos 8-hidroxilo, es posible una configuración  $\alpha$  o  $\beta$  en la posición 8 como se ilustra a continuación



En los compuestos y composiciones de la presente descripción, pueden estar presentes ambas configuraciones o solo una configuración en la posición 8.

- 5 Para los compuestos de fórmula II, la siguiente estereoconfiguración se produce en la posición 14 como se ejemplifica para 14-hidroximorfina a continuación:



#### Breve descripción de las Figuras

- La Figura 1 muestra la cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis de oximorfona precipitada del Ejemplo comparativo 1.
- 10 La Figura 2 muestra el cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis de la oximorfona precipitada del Ejemplo comparativo 2.
- La Figura 3 muestra cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis de sulfato de 14-hidroximorfina del Ejemplo 7 después de la primera filtración.
- 15 La Figura 4 muestra cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis de sulfato de 14-hidroximorfina del Ejemplo 7 después de la segunda filtración.
- La Figura 5 muestra cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis del sulfato de 14-hidroximorfina sólido aislado del Ejemplo 8.
- La Figura 6 muestra cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis del sulfato de 14-hidroximorfina sólido aislado del Ejemplo 9.
- 20 La Figura 7 muestra cromatografía de escala automática y resultados de pico del análisis de la oximorfona sólida aislada del Ejemplo 10.
- La Figura 8 muestra un cromatograma HPLC representativo para una mezcla de opioides estándar resultantes del procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. Leyenda: ver Ejemplo 12.

#### Descripción detallada de la invención

##### 25 I. Compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V

En el contexto de la presente invención, se describen los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, y sus sales y solvatos, y mezclas de dos o más de los siguientes compuestos. Se pueden usar como materiales de partida, intermediarios o productos de los procesos de acuerdo con la presente descripción. Para estos compuestos, se aplica lo siguiente:

En todas las fórmulas,

R<sup>1</sup> es -H, -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), aralquilo, -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub>, -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CR<sup>4</sup><sub>2</sub>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), -CH(halo)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o un grupo protector de O;

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

cada R<sup>3</sup> se selecciona de modo independiente de arilo, —alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con preferencia es -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y con más preferencia -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub> es trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBDMS), trietilsililo (TES), o triisopropilsililo (TIPS);

- 10 cada R<sup>4</sup> se selecciona de modo independiente de -H y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y con preferencia es -H; y

R<sup>5</sup> es -arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), con preferencia es -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), con más preferencia es metilo o etilo.

Con preferencia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen de modo independiente entre sí de la siguiente manera:

- 15 R<sup>1</sup> es -H, -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo, -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub>, -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquenilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquenilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), -CR<sup>4</sup><sub>2</sub>-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o un grupo protector de O; y

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

Con más preferencia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen de modo independiente entre sí de la siguiente manera:

- 20 R<sup>1</sup> es -H, -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo, -alquenilo(C<sub>3</sub>), -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub>, -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquenilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquenilo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), -CR<sup>4</sup><sub>2</sub>-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o un grupo protector de O; y

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

Aun con más preferencia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen de modo independiente entre sí de la siguiente manera:

- 25 R<sup>1</sup> es -H, etilo, bencilo, alilo, o -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo; y R<sup>2</sup> es metilo, alilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, o -CH<sub>2</sub>-ciclobutilo.

Con máxima preferencia, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen de modo independiente entre sí de la siguiente manera: R<sup>1</sup> es -H; y R<sup>2</sup> es metilo.

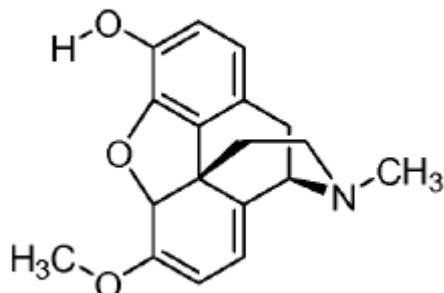
- 30 En todas las fórmulas que contienen estereocentros, cualquier estereoconfiguración puede estar presente, a menos que se indique lo contrario. Si un compuesto es el producto de un proceso de acuerdo con la presente invención, loss estereocentros del material de partida que no participan en la reacción mantendrán su estereoconfiguración. En ciertas realizaciones, la estereoconfiguración es como se describe en la sección de Definiciones anterior.

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

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

- 35 Cualquier combinación de elementos de estos grupos definidos para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>n-</sup> y n está comprendida también por las definiciones de fórmulas I, II, III, IV y V.

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

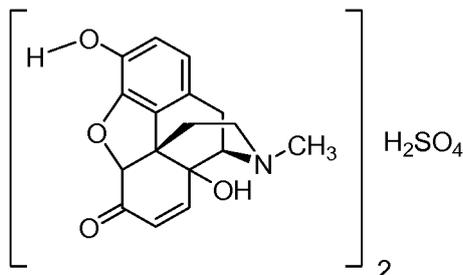


o una sal o solvato del mismo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I es oripavina; el compuesto de fórmula II es 14-hidroximorfinona; el compuesto de fórmula III es 8 $\alpha$ -hidroximorfinona, 8 $\beta$ -hidroximorfinona o una mezcla de estos; y el compuesto de fórmula IV es oximorfinona o una sal del mismo

- 5 La oripavina puede estar contenida en un concentrado de una paja de adormidera que comprende oripavina como alcaloide principal (CPS-O), o puede ser oripavina purificada, oripavina obtenida a partir de una fuente botánica, oripavina sintética, oripavina semisintética, oripavina obtenida por bioingeniería, por ejemplo, por cultivos de células de bacterias o plantas, o una combinación de dos o más de cualquiera de los anteriores.

El compuesto de fórmula V es con preferencia



- 10 o un solvato (por ejemplo, un hidrato) del mismo, respectivamente. Como ya se menciona anteriormente, este compuesto en el contexto de la presente invención se denominará como sulfato de 14-hidroximorfinona. Debido a su composición estequiométrica, también se puede designar como bis(14-hidroximorfinona)sulfato. Los términos sulfato (compuesto de fórmula II) (por ejemplo, sulfato de 14-hidroximorfinona) y sulfato de bis(compuesto de fórmula II) (por ejemplo, sulfato de bis(14-hidroximorfinona)) se usan de modo indistinto en el contexto de la presente invención.

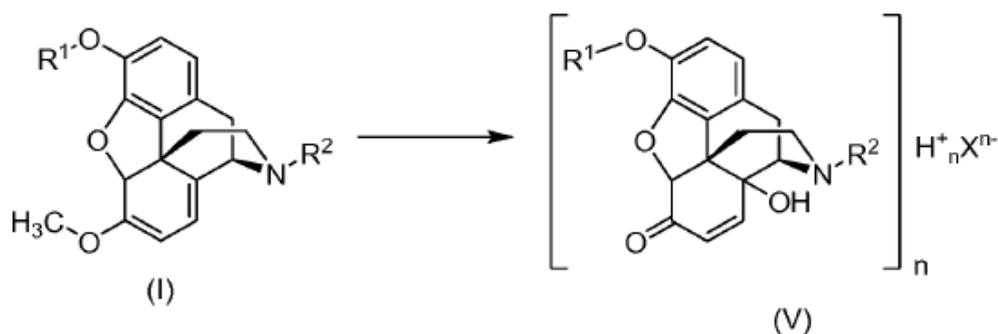
15 Cuando se trata de un solvato de un compuesto de fórmula V, puede ser cualquier producto de asociación de un compuesto de fórmula V con una molécula de disolvente. La relación molar de molécula de disolvente por molécula de fórmula V puede variar. La relación molar de disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato), o menor de 1 (por ejemplo, 0,5 en un hemihidrato). La relación molar no debe ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroximorfinona se une en el monohidrato de sulfato de 14-hidroximorfinona. El solvato del compuesto de fórmula V es en ciertas realizaciones un hidrato, por ejemplo un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero dentro del rango de 0,5 a 10,0. En ciertas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 8. En ciertas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 6, es decir un mono-a hexahidrato. En ciertas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un monohidrato o un pentahidrato. Lo mismo se aplica a otros solvatos en el contexto de la presente invención, por ejemplo solvatos de un compuesto de fórmula IV o de una sal del mismo.

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

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato del mismo, el proceso que comprende:

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

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



**Esquema 9**

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

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

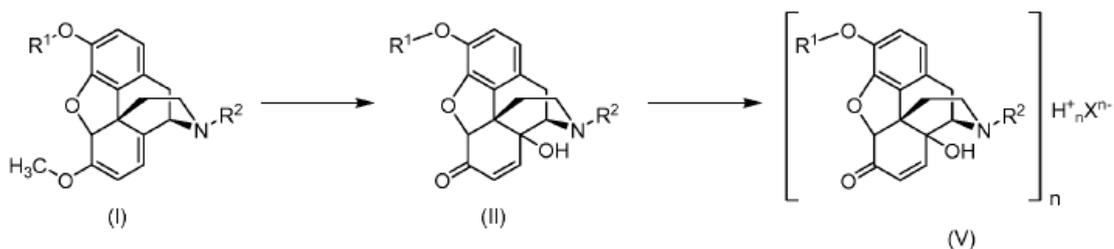
10 Como se describió anteriormente, el compuesto de fórmula III se puede convertir al compuesto de fórmula II durante el procesamiento adicional del compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo. Si se forma menos compuesto de fórmula III de acuerdo con la presente invención, menos compuesto de fórmula III y finalmente menos compuesto de fórmula II pueden estar presentes finalmente en un compuesto de fórmula IV o sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo (por ejemplo, oximorfona o hidrocloreto de oximorfona) obtenidos por medio o a partir del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo, en comparación con un compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo made por medio de un intermediario diferente. Menos compuesto de fórmula III y finalmente menos compuesto de fórmula II también pueden estar presentes finalmente en una composición farmacéutica o forma de dosis que contiene dicho compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. Por último, el proceso de oxidación de la presente invención en consecuencia puede contribuir al resultado de que la cantidad de los compuestos de fórmula III y compuestos de fórmula II formados durante preparación de un compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo es insuficiente para aumentar la cantidad total del compuesto de fórmula II en dicho compuesto de fórmula IV por encima de un nivel no deseado, por ejemplo, por encima de una cantidad umbral deseada del compuesto de fórmula II.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula III se puede separar del compuesto de fórmula V.

25 La etapa de oxidación (a) se realiza en forma parcial o completa en presencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$  in la mezcla de reacción. Es decir, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade antes o durante la reacción de oxidación, con preferencia antes de la reacción de oxidación. El ácido  $H^+_nX^{n-}$  con preferencia está presente en la mezcla de reacción durante la reacción de oxidación completa, es decir se añade antes del comienzo de la reacción de oxidación, o en el inicio de la reacción de oxidación.

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

- 30 La formación del compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede producir por medio de una sal formada a partir del compuesto de fórmula I, por medio de un compuesto de fórmula II en su forma de base libre o en su forma de sal o solvato, por medio de ambas de dichas vías, o mediante una combinación de una o ambas de dichas vías con otras vías de reacción conocidas por un experto en la técnica. A modo de ejemplo, la vía por medio de un compuesto de fórmula II en su forma de base libre se muestra en el Esquema 10 siguiente:



35

**Esquema 10**

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

Una variación de la vía mostrada en el Esquema 10 es una vía donde al menos una parte o el total de los compuestos de fórmula I y/o fórmula II están protonados. Esto puede ocurrir, por ejemplo, bajo condiciones de reacción ácidas.

5 En ciertas realizaciones de la presente invención, la formación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo en este proceso permite una oxidación más eficiente en volumen del compuesto de fórmula I en comparación con un proceso donde no se forma compuesto de fórmula V.

En ciertas realizaciones de este proceso, la formación del compuesto de fórmula V produce una relación inferior del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula II en el producto, en comparación con un proceso donde no se forma compuesto de fórmula V o solvato del mismo.

10 En ciertas realizaciones de este proceso, dicho resultado se puede obtener porque la formación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo tiene el efecto de que menos compuesto 8-hidroxi de fórmula III se forma durante la reacción de oxidación en comparación con una reacción de oxidación donde no se forma compuesto de fórmula V o solvato del mismo. En otras palabras, la formación del compuesto de fórmula V permite una mejora del perfil de subproducto del producto de reacción.

15 En ciertas realizaciones de este proceso dicho resultado se puede obtener porque la formación de fórmula V o un solvato del mismo tiene el efecto de que los compuestos de fórmula III se pueden separar del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo por precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo de la mezcla de reacción.

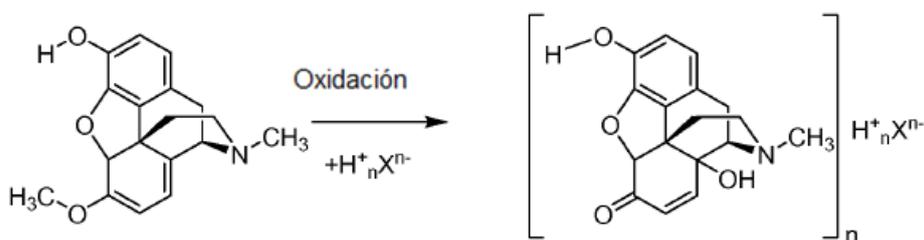
20 En ciertas realizaciones de este proceso una combinación de estos efectos tiene lugar es decir, dicho resultado se obtiene porque se forman menos compuestos de fórmula III durante la oxidación y porque dichos compuestos de fórmula III se pueden separar del compuesto de fórmula V o solvato del mismo.

25 Con preferencia, la formación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo reduce la formación de compuestos 8-hidroxi de fórmula III durante la reacción de oxidación y/o la presencia de compuestos 8-hidroxi de fórmula III en el producto de oxidación, en comparación con una reacción de oxidación que no involucra la etapa de formación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. La presencia de un compuesto de fórmula III en el producto se puede reducir por precipitación del compuesto de fórmula V. Esto puede reducir la formación de compuestos de fórmula II durante reacciones subsiguientes (por ejemplo, durante la conversión de oximorfona hecha de un compuesto de fórmula V a hidrocloreto de oximorfona), en comparación con reacciones que no implican la etapa de formar el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo.

30 La formación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo puede proporcionar también la oportunidad de realizar etapas adicionales en esta etapa para reducir aún más la cantidad de un compuesto 8-hidroxi en el compuesto de fórmula V o solvato del mismo, de este modo se reduce las cantidades del compuesto de fórmula II que puede estar potencialmente formado a partir del compuesto 8-hidroxi durante una conversión posterior del compuesto de fórmula V, por ejemplo, durante una conversión en hidrocloreto de oximorfona. Estas etapas adicionales pueden comprender hidrogenación, tratamiento térmico, (re) cristalización, lavado del compuesto de fórmula V con un disolvente que elimina preferentemente el compuesto 8-hidroxi en lugar del compuesto de fórmula V o su solvato o cualquier combinación de los anteriores.

35 El proceso para preparar el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo de acuerdo con la presente descripción se realiza por oxidación un compuesto de fórmula I con un agente oxidante en la presencia de uno o más aminoácidos de modo que se forma el compuesto de fórmula V. Un compuesto 8-hidroxi de fórmula III o una sal o solvato del mismo se puede formar como subproducto durante la oxidación. Al final de la preparación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo, dicho compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede proporcionar como un sólido, una solución, o una suspensión. El compuesto de fórmula V o un solvato del mismo puede actuar como un material de partida o intermediario para procesos adicionales de la presente invención, por ejemplo, los procesos para preparar un opioide de fórmula IV o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo. El compuesto de fórmula V y el solvato del mismo se describirán más detalle a continuación.

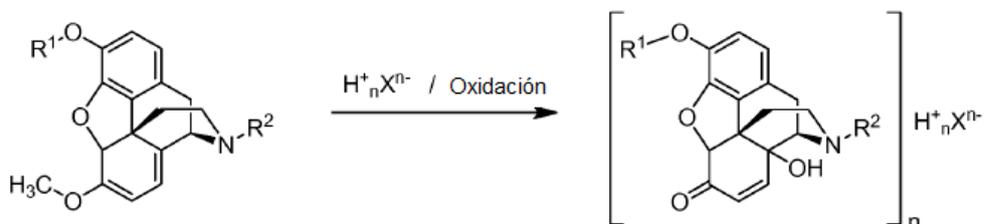
40 En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o solvato del mismo que es una sal de 14-hidroximorfinona (como compuesto de fórmula II) de oripavina (como compuesto de fórmula I), y procesos para conversión adicional de la sal de fórmula V a los compuestos de fórmula IV o sus sales o solvatos, en particular a oximorfona o hidrocloreto de oximorfona, u otros opioides por uno o más reacciones químicas adicionales. El proceso de acuerdo con la presente invención para preparar dicho compuesto de fórmula V se describe en el siguiente Esquema 11:



**Esquema 11**

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

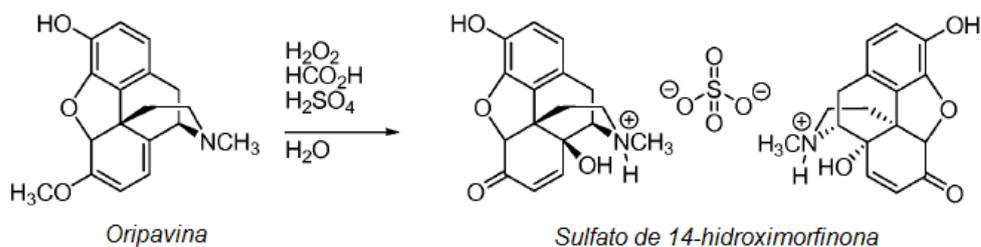
- 5 El proceso para preparar un compuesto de fórmula V se puede realizar como una reacción en un solo recipiente, donde las etapas (a) y (b) se realizan de modo concomitante. Tal reacción de un recipiente se representa en el Esquema 12:



**Esquema 12**

- 10 En dicha reacción en un recipiente, al menos una parte del ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade normalmente antes del agente oxidante, o en forma concomitante con el agente oxidante. En ciertas realizaciones, el total de ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade antes del agente oxidante, o en forma concomitante con el agente oxidante.

Un ejemplo de una reacción en un recipiente para formar un compuesto de fórmula V, a saber sulfato de 14-hidroximorfina, se ilustra en el Esquema 13:



15 **Esquema 13**

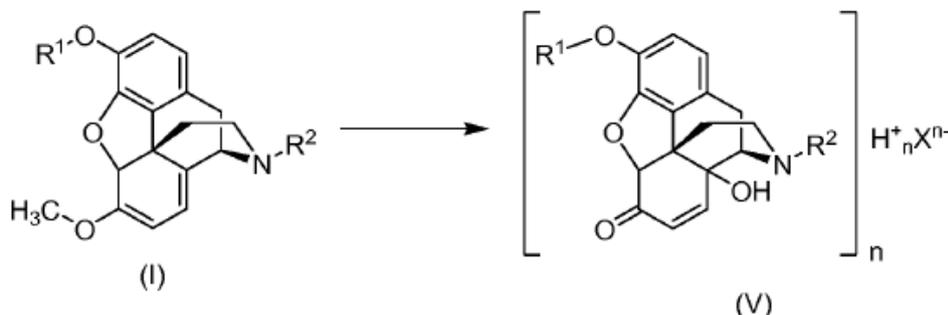
En la reacción de oxidación representada en este Esquema, se utiliza un perácido formado de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico como al menos un agente oxidante, y se usa ácido sulfúrico como el ácido  $H^+_nX^{n-}$ . Cabe señalar que no está excluido que al menos una parte del ácido sulfúrico forme también un perácido en presencia de peróxido de hidrógeno, tal perácido puede participar también en la reacción de oxidación.

- 20 Las condiciones de reacción de las etapas (a) y (b) (por ejemplo, tiempo, temperatura, pH, proporciones relativas de los reactivos) se describirán en detalle a continuación. En una realización típica de la presente invención, se ajustan de manera que el producto resultante que contiene el compuesto de fórmula V está libre de, o contienen aproximadamente 2500 ppm o menos, 2000 ppm o menos, aproximadamente 1500 ppm o menos, aproximadamente 1000 ppm o Menos, aproximadamente 500 ppm o menos, o aproximadamente 100 ppm o menos de un compuesto 8-hidroxi de fórmula III.

**Reacción de oxidación**

La reacción de oxidación de la etapa (a) del proceso de acuerdo con la presente descripción

se representa en el Esquema 14 y produce la formación del resto estructural de fórmula II, que a su vez es parte del compuesto de fórmula V (el compuesto de fórmula II se ilustra en corchetes en el Esquema 14):



5 La reacción de oxidación de la etapa (a) se ejecuta generalmente hasta que al menos aproximadamente 90%, aproximadamente 92%, aproximadamente 95%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o aproximadamente 100% del compuesto de fórmula fórmula I es consumido en la reacción. La cantidad de dicho compuesto que queda en la reacción se puede determinar por cualquier procedimiento de determinación convencional, por ejemplo, por HPLC, por ejemplo el procedimiento de HPLC descrito en el Ejemplo 12.

10 El tiempo de reacción de oxidación puede cualquiera de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 36 horas de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 34 horas de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 32 horas de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 30 horas de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 28 horas de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 21 horas de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas. En ciertas realizaciones, el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas aproximadamente 3 horas aproximadamente 4 horas aproximadamente 5 horas aproximadamente 6 horas aproximadamente 7 horas aproximadamente 8 horas aproximadamente 9 horas aproximadamente 10 horas aproximadamente 11 horas aproximadamente 12 horas aproximadamente 13 horas aproximadamente 14 horas aproximadamente 15 horas aproximadamente 16 horas aproximadamente 17 horas aproximadamente 18 horas aproximadamente 19 horas aproximadamente 20 horas aproximadamente 21 horas aproximadamente 22 horas aproximadamente 23 horas o aproximadamente 24 horas.

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

20 En ciertas realizaciones, por ejemplo, en una reacción llevada a cabo en un reactor de flujo, la mezcla de reacción se puede mantener a una temperatura como la indicada en la oración precedente, o se puede mantener a una temperatura que excede algunos de los límites de temperatura superiores de la oración precedente, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 95° C.

25 En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene de aproximadamente 20°C a aproximadamente 45°C, con preferencia de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C. En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene con más preferencia de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, incluso con más preferencia aproximadamente 30°C. En ciertas realizaciones especialmente preferidas, la mezcla de reacción se mantiene con más preferencia de aproximadamente 30°C a aproximadamente 38°C, con más preferencia de aproximadamente 32°C a aproximadamente 36°C, incluso con más preferencia a aproximadamente 35°C. Normalmente, la reacción de oxidación se terminará después de aproximadamente 24 horas o incluso menos (por ejemplo, 16 o 20 horas) cuando se usan estas temperaturas preferidas.

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

35 El compuesto de fórmula I se puede proporcionar para la etapa (a) en una solución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula I y un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede comprender o consistir en agua; un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, ter-butanol,

alcohol ter-amílico, 2-etoxietanol, 1-metoxi-2-propanol); un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xilol); un éter (por ejemplo, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, 2-metil-tetrahydrofurano, dietiléter, ter-butil metil éter); un alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) éster de fórmula a ácido alcanoico(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (por ejemplo, formiato de metilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo); una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, u otras amidas de ácido alcanoico(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituidas con N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); N-metilpirrolidona; formilmorfolina; o cualquiera de las mezclas de las anteriores. En ciertas realizaciones, el reactivo que proporciona un ácido para el proceso (por ejemplo, ácido fórmico 88% en agua), o el ácido mismo pueden actuar como disolvente. En ciertas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en agua, un éter, un alcohol, o una combinación de estos. En ciertas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en metanol, tetrahydrofurano, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, ter-butanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol ter-amílico, o una mezcla de agua con alguno de los anteriores. En ciertas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en tetrahydrofurano, isopropanol, metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, ter-butanol, alcohol ter-amílico, n-propanol o cualquier combinación de estos. En ciertas realizaciones, el disolvente es agua o una combinación de agua con otro disolvente. En ciertas realizaciones, el disolvente es isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. En ciertas realizaciones, el disolvente es 2-butanol o una mezcla de 2-butanol y agua. En ciertas otras realizaciones, el disolvente está libre o sustancialmente libre de agua (por ejemplo, cuando la reacción se realiza en cloroformo usando MCPBA como agente oxidante). En ciertas formas de realización, el disolvente comprende o consiste en agua.

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

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

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

En ciertas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en agua, por ejemplo en las realizaciones descritas en los Ejemplos. La relación del compuesto de fórmula I (en mmol) a agua (en ml) en dichas realizaciones es con preferencia de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5: 1, con más preferencia de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 4:1, con más preferencia de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1, con más preferencia de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 2,4:1, incluso con más preferencia de aproximadamente 1,7:1 a aproximadamente 2,2:1. Por ejemplo, en una realización preferida, se usan de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 2,0 ml, con preferencia de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 1,9 ml agua por g de oripavina. Este cálculo no toma en cuenta el agua contenida en uno de los ácidos u otros reactivos (en particular, peróxido de hidrógeno) usados en la reacción de oxidación.

Antes de iniciar la reacción de oxidación (por ejemplo, mediante la adición de o generación de un agente oxidante), el compuesto de fórmula I puede estar presente en cualquier porcentaje de la mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, es presente en una cantidad inicial de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 33%, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso de la mezcla de reacción completa. En ciertas formas de realización, el compuesto de fórmula I comprende de aproximadamente 20 a aproximadamente 33% de la mezcla de reacción en peso. En ciertas formas de realización, el compuesto de fórmula I comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% de la mezcla de reacción en peso. A medida que se produce la oxidación, disminuye la concentración del compuesto de fórmula I y finalmente se puede aproximar a 0%.

El agente oxidante puede ser un perácido, un peróxido (que abarca peróxido de hidrógeno y sales peróxido), un peryodinano, oxígeno singlete o cualquier combinación de estos. Por ejemplo, un agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peroximonosulfato de potasio (por ejemplo, OXONE<sup>®</sup>), ácido per fórmico, ácido peracético (AcOOH), ácido persulfúrico, ácido m-cloroperóxibenzoico (MCPBA), ácido trifluoro peracético, oxígeno singlete, yodosilbenceno, K<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaO<sub>2</sub>, Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>, NaSO<sub>5</sub>, o una mezcla apropiada de dos o más de lo anterior. Dicho agente oxidante se puede generar in situ en la mezcla de reacción (por ejemplo, ácido per fórmico a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido), o se puede añadir a la mezcla de reacción (por ejemplo, MCPBA).

En ciertas realizaciones, el agente oxidante es un perácido. Dicho perácido se puede generar in situ en la mezcla de

reacción de peróxido de hidrógeno y un ácido o de otra combinación de reactivos que llevan a la formación de un perácido (por ejemplo, de una sal de peróxido y un ácido), o se puede añadir a la mezcla de reacción (por ejemplo, MCPBA, o un perácido generado ex situ, es decir en forma separada de la mezcla de reacción antes de su adición a la mezcla de reacción). Si el peróxido se genera in situ, el peróxido se puede añadir después del ácido y/o a un pH de la mezcla de reacción que es menor de 7.

En ciertas realizaciones, el peróxido puede ser ácido perfórmico, ácido peracético, MCPBA, peroximonosulfato de potasio (que contiene un perácido group), ácido trifluoro peracético, ácido persulfúrico, o una combinación de dos o más de estos. Cuando dicho perácido se genera in situ, el correspondiente ácido inicial es ácido fórmico, ácido acético, ácido 3-clorobenzoico, monosulfato de potasio, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, o una mezcla de dos o más de lo anterior.

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

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

En ciertas realizaciones, el agente oxidante es o se genera a partir de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, se añade a la mezcla de reacción in 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, o 70% de solución acuosa). En ciertas realizaciones, 35% de solución acuosa de peróxido de hidrógeno se añade a la mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, en el inicio de la reacción, el peróxido de hidrógeno puede comprender aproximadamente 8-10% de la mezcla de reacción en volumen, y, a medida que se produce la reacción de oxidación, la concentración de peróxido de hidrógeno disminuye y aún puede alcanzar 0%.

En general, el agente oxidante, por ejemplo, un perácido generado de un ácido y peróxido de hidrógeno, está presente en una cantidad de de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 moles por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles del agente oxidante por 1 mole del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,8, o aproximadamente 1,9 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,4 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles (por ejemplo, 1,25 equivalentes molares) del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,15 moles (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En realizaciones donde un perácido se genera in situ, se estima que la cantidad molar del componente de partida que contiene el grupo peroxi (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) representa la cantidad molar del peróxido resultante en la mezcla de reacción.

En las realizaciones donde el agente oxidante es un peróxido generado in situ a partir del peróxido de hidrógeno y un ácido in la mezcla de reacción, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles (por ejemplo, 1,25 equivalentes molares) del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,15 moles (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I.

En una realización preferida, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I, y con más preferencia, especialmente en casos donde la conversión completa se obtendrá dentro de aproximadamente 24 horas o menos, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,5 moles o de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. Esto significa que dicha realización preferida, cuando el agente oxidante es un perácido generado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido en la mezcla de reacción, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I, y con más preferencia, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En un aspecto particular de dicha realización preferida, se usan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles (por ejemplo, aproximadamente 1,25 moles) de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. Dicha realización preferida, el compuesto de fórmula I es en un aspecto de la invención oripavina.

En las realizaciones donde el agente oxidante es un perácido generado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido in la mezcla de reacción, el ácido para generar el perácido con preferencia es o comprende ácido fórmico. También abarca procesos donde el perácido se genera a partir de una combinación de ácido fórmico y ácido sulfúrico.

- 5 La cantidad molar de un ácido usado para generar un perácido in situ puede ser menor de, igual a o exceder la cantidad molar del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usará un exceso de dicho ácido respecto de la cantidad del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, dicho ácido se usa en exceso respecto del peróxido (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) que se usa para generar el perácido. En ciertas realizaciones, la cantidad del ácido usada para generar el perácido (por ejemplo, de ácido fórmico) es de aproximadamente 0,5 a  
10 aproximadamente 14 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares, incluso con más  
15 preferencia de aproximadamente 2,5 a 4 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En un aspecto específico de la invención, la cantidad molar del ácido usado para generar el perácido in situ es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes por equivalente molar del compuesto de fórmula I, y la cantidad molar del peróxido es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles, con preferencia de  
20 aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles, con más preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles por mol del compuesto de fórmula I. En dicho aspecto, el ácido es con preferencia ácido fórmico, y el peróxido es con preferencia peróxido de hidrógeno.

Cuando se usa un ácido para generar el agente oxidante in situ, se pueden usar dos ácidos durante un proceso que comprende las etapas (a) y (b): un primer ácido (que se utiliza para generar al menos una parte del perácido in situ en la etapa (a)), y un segundo ácido (que es el ácido  $H^+_nX^{n-}$  de la etapa (b), que en ciertas realizaciones también  
25 puede generar una parte del perácido in situ en la etapa (a)). El segundo ácido se puede añadirse, simultáneamente o después de la adición del primer ácido. En ciertas realizaciones, los ácidos se premezclan y la premezcla se añade a la solución o suspensión. En ciertas realizaciones, el primer ácido y el segundo ácido se pueden añadir cada uno de manera independiente de una vez o en porciones divididas. En ciertas realizaciones, el primer ácido es ácido fórmico. El segundo ácido es ácido sulfúrico.

30 El ácido  $H^+_nX^{n-}$  se puede añadir antes o durante la reacción de oxidación de la etapa (a), o en cualquier combinación de estos puntos de tiempo. Se puede añadir una vez, en varios lotes o continuamente durante un cierto período de tiempo. Se puede añadir en o durante varios puntos en el tiempo en relación con la reacción de oxidación, por ejemplo, antes y durante la reacción de oxidación. El ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade antes y/o durante la reacción de oxidación, por lo que el proceso que comprende las etapas (a) y (b) se realiza como una reacción en un solo  
35 recipiente. Dicha reacción en un solo recipiente puede ser más costosa, más eficiente en cuanto al tiempo y/o al volumen y por lo tanto puede ser preferida. Se prefiere especialmente un proceso en el que el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade a la mezcla de reacción antes de la reacción de oxidación de la etapa (a).

La etapa (b) del proceso se realiza mediante la adición de  $H_2SO_4$  como ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción.

40 La cantidad molar de  $H^+_nX^{n-}$  presente en la etapa (b) puede ser igual o diferente de la cantidad molar del compuesto de fórmula I provisto por la etapa (a). Se puede añadir  $H_2SO_4$  en una cantidad de de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 equivalentes molares, incluso con más preferencia de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 equivalentes molares, incluso con más preferencia de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares, incluso con más  
45 preferencia de aproximadamente 0,45 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones,  $H_2SO_4$  se añade en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes, por ejemplo de aproximadamente 0,51 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

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

En ciertas realizaciones, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  es el único ácido durante el proceso que abarca las etapas (a) y (b). En las realizaciones donde un perácido se usa como agente oxidante, dicho ácido  $H^+_nX^{n-}$  es capaz de formar un perácido y se utilizará para generar dicho perácido. En ciertas otras realizaciones, se añaden uno o más ácidos adicionales a la  
55 mezcla de reacción.

En aquellas realizaciones en las que se utiliza un perácido como agente oxidante, se puede usar un ácido para

generar el perácido que es diferente del ácido  $H^+_nX^{n-}$ . Este ácido es entonces un ácido adicional.

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

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

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

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

En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,5 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En ciertas realizaciones donde se usan un ácido  $H^+_nX^{n-}$  y un ácido usado para generar el perácido (que es diferente de  $H^+_nX^{n-}$ ), la relación molar del ácido  $H^+_nX^{n-}$  al ácido usado para generar el perácido (por ejemplo, de ácido sulfúrico a ácido fórmico) es de aproximadamente 1: 20 a aproximadamente 1: 0,5, de aproximadamente 1: 17 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 1: 15 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 1: 14 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 1: 12 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 1: 10 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 1: 9 a aproximadamente 1: 2, de aproximadamente 1: 8 a aproximadamente 1: 3, de aproximadamente 1: 7 a aproximadamente 1: 3, de aproximadamente 1: 7 a aproximadamente 1: 5, o un valor numérico que se halla dentro de estos rangos. En ciertas realizaciones, la relación molar de el ácido  $H^+_nX^{n-}$  al ácido usado para generar el perácido es de aproximadamente 1: 9 a aproximadamente 1: 4, con preferencia de aproximadamente 1: 7,5 a aproximadamente 1: 4, con más preferencia de aproximadamente 1: 7 a aproximadamente 1: 5, o a valor numérico que se halla dentro de estos rangos.

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

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

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

En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares del ácido usados para generar un perácido por equivalente molar del compuesto de fórmula I, y de aproximadamente 0,4 a

aproximadamente 0,6, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico. Dicho segundo ácido es ácido sulfúrico.

5 En una realización preferida que utiliza ácido fórmico y ácido sulfúrico, la oxidación se realiza mediante la oxidación del compuesto de fórmula I en la presencia de aproximadamente 12 equivalentes molares o menos, aproximadamente 10 equivalentes molares o menos, aproximadamente 8 equivalentes molares o menos, aproximadamente 7 equivalentes molares o menos, aproximadamente 6 equivalentes molares o menos, aproximadamente 5 equivalentes molares o menos, aproximadamente 4 equivalentes molares o menos, aproximadamente 3 equivalentes molares o menos, aproximadamente 2 equivalentes molares o menos, o  
10 aproximadamente 1 equivalentes molares (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) o menos de ácido total por un equivalente molar del compuesto de fórmula I, donde de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido total proviene del ácido  $H^+_nX^{n-}$ . En una realización particular, el compuesto de fórmula I se oxida al compuesto de fórmula V mediante la exposición de cada equivalente molar del compuesto de fórmula I a (i) se usan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,6, con preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4  
15 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno, (ii) de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares del ácido usados para generar el perácido, y (iii) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,9, o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ . En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido usado para generar el perácido por un equivalente molar del compuesto de fórmula I. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ , y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido usados para generar el perácido. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ , y de aproximadamente 1 a  
25 aproximadamente 3 equivalentes molares del ácido usados para generar el perácido. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ , y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares del ácido usados para generar el perácido. En ciertas realizaciones, la realización de la reacción de oxidación en estas condiciones puede mejorar la eficiencia en volumen de la reacción y puede reducir el número y las cantidades de subproductos formados durante la reacción de oxidación.  
30

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

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

El compuesto de fórmula V se precipita de la mezcla de reacción, porque la presencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$  ( $H_2SO_4$ ) induce la precipitación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo durante la reacción de oxidación, o porque, además de dicha presencia, la precipitación se inicia o mejora mediante otras mediciones, por ejemplo, mediante el ajuste de la temperatura de la solución y/o adición de un antidisolvente adecuado a la solución, como se describe con más detalle a continuación. En ciertas realizaciones, la precipitación mediante la adición de un antidisolvente adecuado. En ciertas realizaciones, la precipitación se obtiene mediante la reducción de la temperatura por debajo de la temperatura de reacción de la reacción de oxidación. El pH de la mezcla de reacción en esta etapa de reacción es generalmente ácido (por ejemplo, un pH menor de aproximadamente 2). Por lo tanto, es inesperado que en presencia de  $H^+_nX^{n-}$  en la mezcla de reacción pueda tener lugar la precipitación del compuesto de fórmula V o solvato del mismo.  
40  
45

Las etapas de reacción (a) y (b) se realizan normalmente en un disolvente. La cantidad de dicho disolvente se describe anteriormente con respecto a la molaridad.

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

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

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

- En ciertas realizaciones, el proceso es para preparar 14-hidroximorfinona (como compuesto de fórmula II) de oripavina (como compuesto de fórmula I) y la etapa (a) se realiza con un agente oxidante formado de un ácido y peróxido de hidrógeno. En ciertas realizaciones, la cantidad de ácido total presente en la mezcla de reacción es aproximadamente 12 equivalentes molares o menos, aproximadamente 10 equivalentes molares o menos, aproximadamente 8 equivalentes molares o menos, aproximadamente 7 equivalentes molares o menos, aproximadamente 6 equivalentes molares o menos, aproximadamente 5 equivalentes molares o menos, aproximadamente 4 equivalentes molares o menos, aproximadamente 3 equivalentes molares o menos, aproximadamente 2 equivalentes molares o menos, o aproximadamente 1 equivalentes molares (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) o menos por equivalente molar de oripavina. En una realización particular, la oripavina se oxida al resto 14-hidroximorfinona de fórmula V o un solvato del mismo mediante la exposición de cada equivalente molar del oripavina a de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,6, con preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 9 equivalentes molares, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 equivalentes molares, o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico, y de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido fórmico por un equivalente molar de oripavina. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por un equivalente molar de oripavina. En ciertas realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido fórmico por un equivalente molar de oripavina.
- En ciertas realizaciones, el proceso es para preparar 14-hidroximorfinona (como compuesto de fórmula II) de oripavina (como compuesto de fórmula I) y se realiza mediante: (i) formación de una solución o una suspensión que comprende oripavina y de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de un primer ácido (por ejemplo, ácido fórmico) por equivalente molar de oripavina, (ii) adición de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  (es decir, ácido sulfúrico) por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) adición de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), y (iv) precipitación de la sal 14-hidroximorfinona de fórmula V de la solución o suspensión (por ejemplo, mediante el ajuste de la temperatura de la solución y/o adición de un antidisolvente adecuado a la solución, como se describe con más detalle a continuación). En ciertas realizaciones, la precipitación se obtiene mediante la adición de un antidisolvente adecuado. En ciertas realizaciones, la precipitación se obtiene mediante la reducción de la temperatura por debajo de la temperatura de reacción de la reacción de oxidación.
- En ciertas realizaciones, el proceso es para preparar 14-hidroximorfinona (como compuesto de fórmula II) de oripavina (como compuesto de fórmula I) y se realiza mediante: (i) formación de una solución o una suspensión que comprende oripavina y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de un primer ácido (por ejemplo, ácido fórmico) por equivalente molar de oripavina, (ii) adición de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  (es decir, ácido sulfúrico) por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) adición de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, y con más preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), y (iv) precipitación de la sal 14-hidroximorfinona de fórmula V a partir de la solución o suspensión (por ejemplo, mediante el ajuste de la temperatura de la solución y/o adición de un antidisolvente adecuado a la solución, como se describe con más detalle a continuación). En ciertas realizaciones, la precipitación se obtiene mediante la adición de un antidisolvente adecuado. En ciertas realizaciones, la precipitación se obtiene mediante la reducción de la temperatura por debajo de la temperatura de reacción de la reacción de oxidación.
- En ciertas realizaciones, la cantidad de los compuestos de fórmula III en el producto de reacción que contiene el compuesto de fórmula V es menor de aproximadamente 2500 ppm, menor de aproximadamente 2000 ppm, menor de aproximadamente 1500 ppm, menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 1 ppm del compuesto de fórmula V. En ciertas realizaciones, la cantidad de los compuestos de fórmula III en el producto de reacción que contiene el compuesto de fórmula V es la cantidad descrito en la Sección III. En ciertas realizaciones, el producto de reacción está libre de compuestos de fórmula III.
- En ciertas realizaciones, la oripavina se oxida a 14-hidroximorfinona, donde la mezcla de reacción comprende más de un ácido (por ejemplo, dos ácidos), y comprende menor de aproximadamente 14 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido por equivalente molar de oripavina).
- En ciertas realizaciones, la oripavina se oxida a 14-hidroximorfinona, donde la mezcla de reacción comprende más de un ácido (por ejemplo, dos ácidos), y comprende menor de aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,5, de aproximadamente

2,5 a aproximadamente 4,5, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina).

5 En ciertas realizaciones del proceso, la oripavina se oxida a 14-hidroximorfinona en una solución o suspensión que contiene una mezcla de ácido fórmico y ácido sulfúrico, la mezcla que comprende no más de aproximadamente 14 equivalentes molares de ácido total por un equivalente molar de oripavina (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido por un equivalente molar de oripavina).

10 La reacción de oxidación se puede preparar en cualquier recipiente de reacción adecuado. En ciertas realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo. En ciertas otras realizaciones, el recipiente de reacción no es un reactor de flujo. En ciertas realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo continuo. En ciertas otras realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo no continuo.

Precipitación y/o aislamiento del compuesto de fórmula V

15 El proceso de acuerdo con la presente descripción comprende una etapa (c) de precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo de la mezcla de reacción.

Como ya se señaló en la sección de Definiciones, "precipitación" abarca "cristalizar" a menos que se indique lo contrario.

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

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

25 La precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo se pueden producir en presencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la mezcla de reacción. Se puede aumentar mediante la adición de una cantidad adicional del ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción durante la etapa (b).

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

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

30 Una vez precipitado y aislado, el precipitado que contiene el compuesto de fórmula V, opcionalmente, se puede someter a una o más etapas adicionales para reducir la cantidad de cualquier compuesto de fórmula III residual en este (por ejemplo, (re)cristalización o tratamiento térmico) que se describen en la sección posterior.

35 La precipitación del compuesto de fórmula V se puede influir por la relación molar del anión  $X^{n-}$  al compuesto de fórmula I (ver anteriormente), por la cantidad de ácido total presente durante la reacción de oxidación (en comparación con equivalentes molares del compuesto de fórmula I), por la temperatura antes, durante o después de la reacción de oxidación, por la clase y cantidad del disolvente (por ejemplo, agua) presente en la mezcla de reacción, por la presencia de un antidisolvente añadido a la mezcla de reacción, por la velocidad a la cual se añaden los reactantes durante el proceso a la mezcla de reacción, o por una combinación de cualquiera de lo anterior.

40 En ciertas realizaciones, la precipitación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo se inicia y/o mejora por una o más de lo siguiente:

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

(ii) adición de un antidisolvente;

(iii) adición de un cristal semilla;

(iv) reducción del pH;

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

(vi) concentración de la mezcla de reacción;

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

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

Cuando la temperatura se ajusta a la temperatura de precipitación, esto significa que la precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo se inicia y/o aumenta mediante el ajuste de la temperatura de la mezcla de reacción hasta o más allá de una temperatura a la que dicho compuesto precipita ("Temperatura de precipitación"). La temperatura se ajusta mediante la realización de la reacción a la temperatura de precipitación, o precipita ("Temperatura de precipitación"). La temperatura se ajusta mediante la reducción de la mezcla de reacción durante la reacción o después de completarse la reacción.

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

En ciertas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un rango de de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , con preferencia de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , con más preferencia de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$ , con más preferencia de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ , incluso con más preferencia de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$ .

En ciertas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un rango de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$ , con preferencia de  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $18^{\circ}\text{C}$ , con más preferencia de aproximadamente  $8^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $15^{\circ}\text{C}$ .

En ciertas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un rango de de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $18^{\circ}\text{C}$ ; o de aproximadamente  $8^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $15^{\circ}\text{C}$ .

En ciertas realizaciones, se usa un antisolvente además del ajuste de la temperatura a la temperatura de precipitación. En ciertas realizaciones, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona, la precipitación también se producirá sin adición de un antisolvente.

Si se usa un antisolvente para iniciar la precipitación, la temperatura de precipitación puede estar en un rango de de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$ , de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$ , de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $18^{\circ}\text{C}$ ; o de aproximadamente  $8^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $15^{\circ}\text{C}$ .

En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción se enfría a una tasa controlada durante la precipitación. En ciertas realizaciones, la tasa de enfriamiento es aproximadamente  $1^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $2^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $3^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $4^{\circ}\text{C}$ , o aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  por hora.

Un factor importante que influye en la precipitación de un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo en un proceso de acuerdo con la presente invención puede ser la temperatura de la mezcla de reacción. Otro factor que influye en la precipitación parece ser la cantidad total de ácido en la mezcla de reacción. Otro factor que influye en la precipitación parece ser la molaridad de la mezcla de reacción. La adición de un antisolvente también parece ser un factor que puede influir en la precipitación de un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. Actualmente se considera que la temperatura de precipitación aumentará cuando se reduzca la cantidad total de ácido.

En consecuencia, en un proceso donde el compuesto de fórmula V o el solvato del mismo precipitan y donde la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, la temperatura de precipitación puede ser  $\leq 40^{\circ}\text{C}$  (es decir  $40^{\circ}\text{C}$  o menos). En un proceso donde la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, la temperatura de precipitación puede estar en un rango de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , con preferencia de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$ . En un proceso donde la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, la temperatura de precipitación puede estar en un rango de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$ ; con preferencia de aproximadamente  $8^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$ , con más preferencia de aproximadamente  $8^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $15^{\circ}\text{C}$ . Otros ejemplos de tales correlaciones se pueden hallar en la sección de Ejemplos.

En ciertas realizaciones, un antisolvente se añade para precipitar un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. Cuando se añade un antisolvente a la mezcla de reacción, se añade durante o después de la etapa (b) y en una cantidad efectiva para iniciar y/o aumentar la precipitación. En ciertas realizaciones, la adición de un antisolvente adecuado aumenta el rendimiento de la reacción. La adición de un antisolvente adecuado puede también aumentar la retención del compuesto de fórmula III en el sobrenadante. Un antisolvente adecuado puede comprender o consistir en ter-butil metil éter, dietil éter, hexano, alcohol ter-amílico, metanol, etanol, isopropanol, 2-

butanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, n-propanol, 1-butanol, ter-butanol, isobutanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, formiato de metilo, acetato de metilo, o una mezcla de dos o más de cualquiera de lo anterior. El sulfato de 14-hidroxi morfina tiene solubilidad muy baja/nula en estos disolventes a temperatura ambiente. Los alcoholes y éteres listados son los antidisolventes preferidos. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es un alcohol, por ejemplo, metanol, isopropanol o 2-butanol. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es un éter, por ejemplo, ter-butil metil éter y/o tetrahidrofurano. En algunas realizaciones preferidas, dicho antidisolvente es isopropanol o 2-butanol. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es una mezcla de un alcohol (por ejemplo, metanol) y un éter (por ejemplo, ter-butil metil éter y/o tetrahidrofurano), por ejemplo una mezcla de metanol y ter-butil metil éter, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, o una mezcla de ter-butil metil éter y tetrahidrofurano, o una mezcla de metanol, ter-butil metil éter, y tetrahidrofurano. Cuando se usan dos o más antidisolventes (por ejemplo, en una mezcla), se pueden añadir como una mezcla o por separado.

Cuando se añade un antidisolvente, con preferencia se añade en una cantidad de de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de antidisolvente por 1 g compuesto de fórmula I, con más preferencia en una cantidad de de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml de antidisolvente por 1 g compuesto de fórmula I. Por ejemplo, en una realización preferida, se añaden de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml 2-butanol (por ejemplo, 2,6 ml) por 1 g de oripavina. Dentro de estos intervalos, el rendimiento se incrementa especialmente y/o la retención del compuesto de fórmula III en el sobrenadante se mejora especialmente.

En ciertas realizaciones, un antidisolvente se añade para precipitar un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo donde R<sup>1</sup> en el resto de fórmula II es

-H, por ejemplo, sulfato de 14-hidroxi morfina o un solvato del mismo

Cuando se añade un cristal semilla, dicho cristal semilla es un cristal del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. Este cristal semilla puede actuar como núcleo de cristalización si la solución del compuesto de fórmula V resultante de la etapa (b) es metaestable. Se puede hacer metaestable mediante la concentración de la mezcla de reacción.

In el proceso de acuerdo con la presente descripción, el precipitado se aísla de la mezcla de reacción (etapa de aislamiento (d)).

En dicha etapa de aislamiento (d), el precipitado se puede separar del sobrenadante de cualquier manera convencional, por ejemplo, por filtración, centrifugación, decantación o cualquier otro procedimiento convencional para separar una fase sólida de una fase líquida. En ciertas realizaciones, la relación de compuestos de fórmula III (por ejemplo, de 8-hidroxi morfina) (ya sea en su forma de base libre o unida en una sal o solvato) a la de fórmula II (que se puede unir en el compuesto de fórmula V) en el precipitado es menor que la relación de los compuestos de fórmula III (por ejemplo, de 8-hidroxi morfina) a la de fórmula II en el sobrenadante.

Procesamiento adicional del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo

En ciertas realizaciones, también se puede procesar el precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato del mismo.

En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato del mismo se trata con una sustancia que convierte una porción o el total o sustancialmente el total del compuesto de fórmula III contenido en dicho precipitado en un compuesto de fórmula II, una sal de un compuesto de fórmula II (por ejemplo, en el compuesto de fórmula V), o un compuesto que no se convertirá en el compuesto de fórmula II durante el procesamiento adicional de la composición.

En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato del mismo En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o su solvato es hidrogenado. Generalmente, la hidrogenación se lleva a cabo en condiciones que son menos severas que las condiciones de hidrogenación descritas a continuación para la preparación de un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo. Por ejemplo, menos ácido puede ser necesario para la hidrogenación del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo.

En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato del mismo se calienta para reducir adicionalmente la cantidad de un compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in la composición.

En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede lavar con y/o recristalizar en un disolvente orgánico o un disolvente acuoso en el que un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo es más soluble que el compuesto de fórmula V o solvato del mismo y/o el correspondiente compuesto de fórmula II. El lavado y/o (re)cristalización también se pueden reducir adicionalmente la cantidad de un compuesto de fórmula III en el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo. El lavado y/o la (re)cristalización se pueden realizar más de una vez, o también pueden

combinarse secuencialmente.

5 En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se recristaliza en un disolvente que contiene o consiste en un éter, una cetona, un éster, un alcohol, agua, un alcano (opcionalmente halogenado), un disolvente aromático (opcionalmente halogenado) o cualquier mezcla de sus mezclas. El disolvente puede contener o consistir por uno o más de los siguientes disolventes: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, ter-butanol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, heptano, ter-butil metil éter, 1,2-dicloroetano, tolueno, 2-butanona (MEK), alcohol ter-amílico, cloroformo, xileno, y agua.

10 En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava y/o se (re)cristaliza en un disolvente que consiste en un éter, un alcohol, agua, cloroformo, o cualquiera mezcla de estos. En ciertas realizaciones, dicho disolvente puede ser metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, ter-butanol, acetona, tetrahidrofurano, cloroformo, o una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores.

15 En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava y/o se (re)cristaliza con un disolvente que es ter-butil metil éter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetona, isopropanol, 2-butanol, o una mezcla de metanol: agua, THF: agua, acetona: agua, isopropanol: agua, 2-butanol: agua, o etanol: agua. En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava y/o se (re)cristaliza con un disolvente que es ter-butil metil éter, tetrahidrofurano, metanol, una mezcla de 2-butanol: agua, o una mezcla de metanol: agua.

20 En ciertas realizaciones, con preferencia donde el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioximorфона, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90: 10 de metanol: agua; mezcla 80: 20 metanol: agua, mezcla 70: 30 metanol: agua o 60: 40 metanol: agua. En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 80: 20 o 70: 30 de metanol: agua. La hidroxioximorфона (y sus correspondientes especies protonadas) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfinona y en consecuencia se supone que un compuesto de fórmula III se puede eliminar del compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo mediante el lavado y/o (re)cristalización.

30 En ciertas realizaciones, con preferencia donde el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioximorфона, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de 90: 10 de etanol: agua, mezcla 80: 20 de etanol: agua o mezcla 70: 30 de etanol: agua. En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90: 10 de etanol/agua. La 8-hidroxioximorфона (y sus correspondientes especies protonadas) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfinona y en consecuencia se supone que un compuesto de fórmula III se puede eliminar del compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo mediante el lavado y/o (re)cristalización.

35 En ciertas realizaciones, con preferencia donde el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioximorфона, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en tetrahidrofurano o en una mezcla de 90: 10 tetrahidrofurano: agua. La 8-hidroxioximorфона (y sus correspondientes especies protonadas) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfinona y en consecuencia se supone que un compuesto de fórmula III se puede eliminar del compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo mediante el lavado y/o (re)cristalización.

40 En ciertas realizaciones, con preferencia donde el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioximorфона, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90: 10 isopropanol: agua, mezcla 80: 20 de isopropanol: agua o mezcla 70: 30 de isopropanol: agua. En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90: 10 isopropanol: agua. 8-Hidroxioximorфона (y sus correspondientes especies protonadas) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfinona y en consecuencia se supone que un compuesto de fórmula III se puede eliminar del compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo mediante el lavado y/o (re)cristalización.

50 En ciertas realizaciones, con preferencia donde el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioximorфона, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de 90: 10 2-butanol: agua, mezcla de 80: 20 2-butanol: agua, mezcla 70: 30 2-butanol: agua, mezcla 60: 40 de 2-butanol: agua o mezcla 20: 10 de 2-butanol: agua. En ciertas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de 20: 10 2-butanol: agua. La 8-Hidroxioximorфона (y sus correspondientes especies protonadas) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfinona y en consecuencia se supone que un compuesto de fórmula III se puede eliminar del compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo mediante el lavado y/o (re)cristalización.

En ciertas realizaciones, con preferencia donde el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona y el

- compuesto de fórmula III es 8-hidroxioximorфона, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de 70: 30 acetona: agua o mezcla 80: 20 de acetona: agua. La 8-hidroxioximorфона (y sus correspondientes especies protonadas) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorфина y en consecuencia se supone que un compuesto de fórmula III se puede eliminar del compuesto aislado de fórmula V o solvato del mismo mediante el lavado y/o (re)cristalización.
- 5 El lavado del precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede realizar de cualquier manera convencional en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de una suspensión del compuesto.
- 10 El precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede tratar con un ácido adecuado para efectuar la conversión de un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, si está presente, para finalmente un compuesto de fórmula V. En general, cualquier ácido conocido por ser capaz de convertir una  $\beta$ -hidroxi-cetona en una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, en las condiciones de la técnica anterior. Un ácido de Lewis adecuado puede ser, por ejemplo, cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ), bromuro de aluminio ( $\text{AlBr}_3$ ), trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3$ ), éterato de dietilo de trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), cloruro de hierro (III) ( $\text{FeCl}_3$ ). Un ácido de Bronsted adecuado puede ser, por ejemplo, el ácido  $\text{H}^+\text{X}^{\text{n-}}$ , ácido etandioico, ácido acético, ácido para-toluenosulfónico, un ácido mineral.
- 15 El precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo también se puede tratar con un reactivo deshidratante, por ejemplo ácido oxálico ( $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ) o cloruro de oxalilo ( $\text{COCl}_2$ ), tricloruro de fósforo ( $\text{PCl}_3$ ), tricloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ), cloruro de sulfurilo ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ), en condiciones adecuadas para efectuar la conversión de un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, si está presente, para finalmente un compuesto de fórmula V.
- 20 El precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo también se puede tratar con un agente oxidante, por ejemplo, permanganato de potasio ( $\text{KMnO}_4$ ), óxido de cromo(VI) ( $\text{CrO}_3$ ), DMF-Cl,  $(\text{CH}_3)_2\text{SCl}$ , en condiciones adecuadas para efectuar la oxidación de cualquier compuesto de fórmula III o sal del mismo, si está presente.
- 25 En ciertas realizaciones, la cantidad de cualquier compuesto de fórmula III o sal del mismo en un producto que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo preparado por un proceso que comprende la etapa de precipitación y aislamiento del compuesto de fórmula V o solvato del mismo descrito en la presente es menor que la cantidad correspondiente del compuesto de fórmula III o sal del mismo en un producto que contiene el correspondientes compuesto de fórmula II preparado por un proceso que no incluye la formación y el aislamiento de un compuesto de fórmula V o solvato del mismo
- 30 En ciertas realizaciones, la relación del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula V en el sobrenadante después de laprecipitación del compuesto de fórmula V o solvato del mismo es mayor que la relación del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula V ein el precipitado.

### Condiciones del proceso preferidas

- 35 Un conjunto preferido de condiciones de reacción para el proceso de oxidación y el posterior aislamiento del compuesto de fórmula V se describe a continuación. En la presente, el compuesto de fórmula V es con preferencia sulfato de 14-hidroximorфина, y el compuesto de fórmula I es con preferencia oripavina.

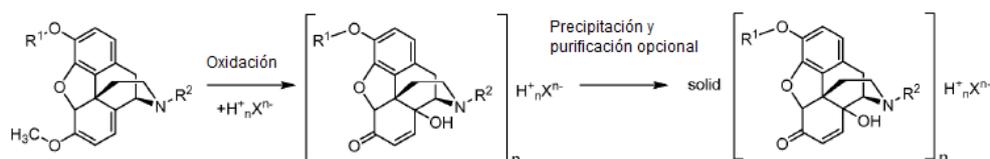
- 40 El proceso se realiza mediante: (i) formación de una solución o una suspensión que comprende el compuesto de fórmula I, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 ml agua por g compuesto de fórmula I, y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar del compuesto de fórmula I, (ii) adición de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar del compuesto de fórmula I a la solución o la suspensión, (iii) adición de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión a partir de (ii), luego se incuba la mezcla a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 38°C, con preferencia de aproximadamente 32°C a aproximadamente 36°C, con más preferencia de aproximadamente 35°C, hasta que la conversión se completa, y (iv) precipitar el compuesto de fórmula V de la solución o suspensión resultante. La etapa (iv) se puede realizar mediante la adición de un antisolvente adecuado a la solución, como se describió en detalle anteriormente. Un antisolvente preferido puede ser un alcohol, en particular isopropanol o 2-butanol. Con preferencia, se añaden de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml antisolvente por 1 g compuesto de fórmula I.

- 55 Cuando el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorфина, y el compuesto de fórmula I con preferencia es oripavina, el proceso con preferencia se realiza mediante: (i) la formación de una solución o una suspensión mediante la mezcla de la oripavina, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 ml agua por g de oripavina, y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina, (ii) adición de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) adición de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4

equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión a partir de (ii), luego incubación de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 38°C, con preferencia de aproximadamente 32°C a aproximadamente 36°C, con más preferencia de aproximadamente 35°C, hasta que la conversión se completa, y (iv) precipitar el sulfato de 14-hidroximorfinona a partir de la solución o suspensión resultante. La etapa (iv) se puede realizar mediante la adición de un antisolvente adecuado a la solución, como se describe en detalle anteriormente. Un antisolvente preferido puede ser un alcohol, en particular isopropanol o 2-butanol. Con preferencia, se añaden de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml antisolvente por 1 g oripavina.

- 5
- 10 III. Niveles del compuesto de fórmula III en el producto que contiene el Compuesto de fórmula V resultante del proceso de acuerdo con la Sección II

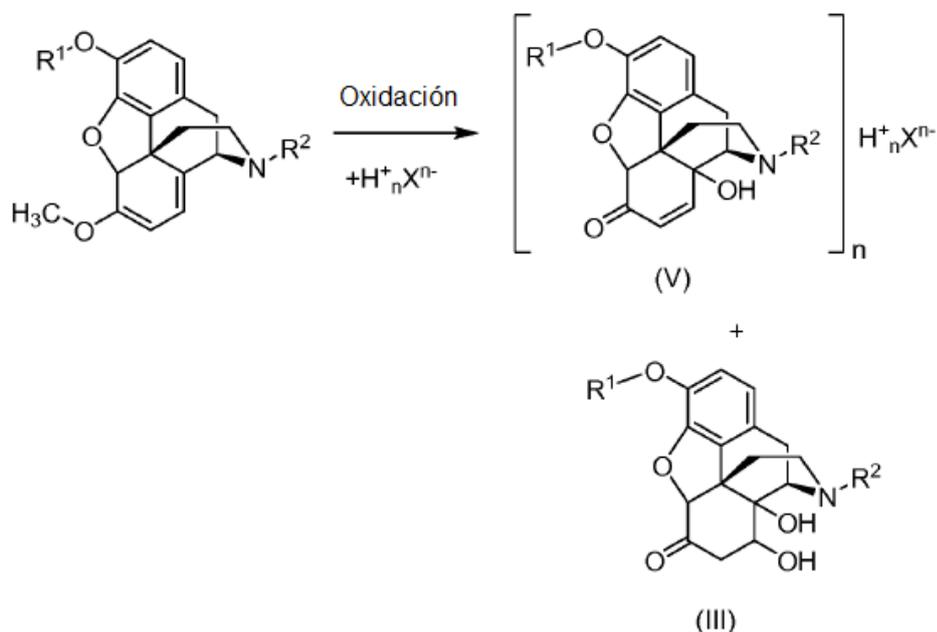
En consecuencia, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo como se representa en el Esquema 15:



### Esquema 15

- 15 El producto del proceso es el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo en su sólido (precipitado (por ejemplo, cristalizado)), y opcionalmente una forma procesada adicional.

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



### Esquema 16

Dicho compuesto de fórmula III puede estar presente en el producto en la forma de su base libre, o en la forma de su sal o solvato. En las condiciones ácidas de la reacción de oxidación de acuerdo con la presente invención, normalmente está presente en su forma protonada y en consecuencia formará una sal o un solvato del mismo

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

En consecuencia, la presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición que comprende un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo, y un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo como un subproducto. Las realizaciones para realizar dichos se describen en la Sección II.

5 Cuando el compuesto de fórmula III está comprendido en el producto del proceso (que es una composición tal como se define en el párrafo anterior), está presente en una cantidad determinada que se especificará a continuación.

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

10 En ciertas realizaciones, el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo contiene una cantidad de fórmula III o una sal o solvato del mismo que es menor de la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo que puede estar presente en un producto del proceso que contiene el correspondiente compuesto de fórmula II o sal o solvato del mismo preparado por el proceso en ausencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$ .

15 El compuesto de fórmula V o solvato del mismo se precipita durante el proceso. En ciertas realizaciones, el precipitado contiene menos compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula V o solvato del mismo que el licor madre.

20 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo es menor de aproximadamente 2500 ppm, menor de aproximadamente 2250 ppm, menor de aproximadamente 2000 ppm, menor de aproximadamente 1750 ppm, menor de aproximadamente 1500 ppm, o menor de aproximadamente 1250 ppm del compuesto de fórmula V (relación del área del pico HPLC).

25 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo es menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, o menor de aproximadamente 400 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

30 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo es menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 275 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, o menor de aproximadamente 125 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

35 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo es menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 90 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 70 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

40 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

45 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo in el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo es menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxioximorфона es de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroximorfinona) (relación del área del pico HPLC).

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

5 El producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo en ciertas realizaciones comprende de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 2500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1500 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1250 ppm compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula V (relación del área del pico HPLC).

10 El producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo en ciertas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1000 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula V.

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

20 En ciertas realizaciones, el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo no contiene el compuesto de fórmula III.

En ciertas realizaciones, el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V comprende el 8 $\alpha$  estereoisómero, el 8 $\beta$  estereoisómero, o una mezcla de estos dos estereoisómeros de un compuesto de fórmula III. En una realización, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfina, y el compuesto de fórmula III puede ser 8-hidroximorfina que tiene una estereoconfiguración 8 $\alpha$  y/o 8 $\beta$ .

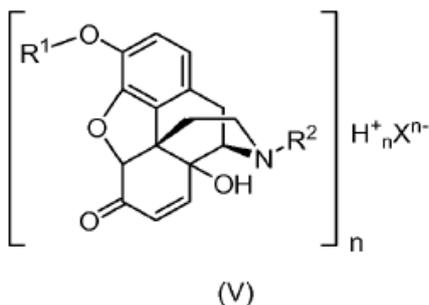
25 Como ya se indica en la Sección II, en ciertas realizaciones del proceso de oxidación de acuerdo con la presente invención dicho resultado se puede obtener porque la formación del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo tiene el efecto de que se forma menos compuesto 8-hidroxi de fórmula III durante la reacción de oxidación en comparación con una reacción de oxidación donde no se forma un compuesto de fórmula V o solvato del mismo. En otras palabras, la formación del compuesto de fórmula V permite una mejora del perfil del subproducto del producto de reacción.

30 En ciertas otras realizaciones del proceso de oxidación de acuerdo con la presente invención dicho resultado se puede obtener porque la formación de fórmula V o un solvato del mismo tiene el efecto de que los compuestos de fórmula III se pueden separar del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo por precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo de la mezcla de reacción. Un ejemplo de tal realización puede ser el uso de uno de los antisolventes descritos en la Sección II.

35 En ciertas realizaciones se produce una combinación de estos efectos. Es decir, dicho resultado se obtiene porque se forman menos compuestos de fórmula III durante la oxidación y porque dichos compuestos de fórmula III se pueden separar del compuesto de fórmula V o solvato del mismo. Un ejemplo preferido para tal realización puede ser la formación de un compuesto de fórmula V donde X<sup>n-</sup> es sulfato en combinación con uno de los antisolventes descritos en la Sección II.

#### IV. Compuesto que tienen la Fórmula V resultante del proceso de acuerdo con la Sección II

El proceso de acuerdo con la presente descripción proporciona un compuesto que tiene la fórmula V o un solvato del mismo



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

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

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

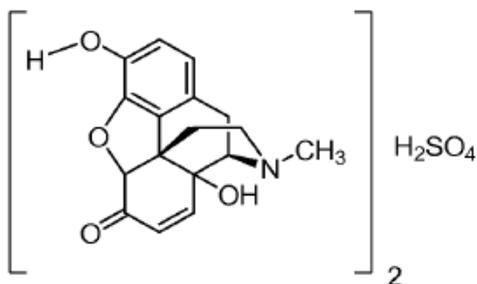
5 Dicho compuesto de fórmula V o solvato del mismo puede actuar como un material de partida o como intermediario para la síntesis de los compuestos de fórmula IV o sus sales o solvatos (farmacéuticamente aceptables). Una composición que comprende dicho producto de fórmula V o solvato del mismo, como se describe en mayor detalle en la Sección IV-A, también puede actuar como un material de partida o como intermediario para la síntesis de los compuestos de fórmula IV o (farmacéuticamente aceptables) sus sales o solvatos.

10 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula V se proporciona mediante el proceso de acuerdo con la presente descripción como su solvato. Dicho solvato puede ser cualquier producto de asociación de un compuesto de fórmula V con una molécula de disolvente. La relación molar de molécula de disolvente(s) por molécula de fórmula V puede variar. La relación molar del disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato), o menor de 1 (por ejemplo, en un hemihidrato). La relación molar no debe ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula agua por molécula de sulfato de 14-hidroximorfinona se une a un monohidrato de sulfato de 14-hidroximorfinona. El solvato del compuesto de fórmula V es en ciertas realizaciones a un hidrato, por ejemplo a monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero dentro del rango de 0,5 a 10,0. En ciertas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 8. En ciertas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 6, es decir a mono-a hexahidrato. En ciertas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un monohidrato o a pentahidrato.

25 En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es -H y/o R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>. En otras palabras, en estas realizaciones el compuesto de fórmula V puede ser una sal 14-hidroximorfinona o solvato del mismo.

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es -H y/o R<sup>2</sup> es -H. En otras palabras, en estas realizaciones el compuesto de fórmula V puede ser una sal 14-hidroxi-normorfinona o solvato del mismo.

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



30 o un solvato del mismo. El solvato puede ser un hidrato. La relación molar del disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato), o menor de 1 (por ejemplo, en un hemihidrato). La relación molar no debe ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, la molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroximorfinona se une en el monohidrato de sulfato de 14-hidroximorfinona. El solvato en ciertas realizaciones es un hidrato, por ejemplo a monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero dentro del rango de 0,5 a 10,0. En ciertas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 8. En ciertas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula está dentro del rango de 1 a 6, es decir a mono-a hexahidrato. En ciertas realizaciones, el solvato es un monohidrato o un pentahidrato.

El compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede usar como un intermediario o material de partida para preparar otro opioide o sal o solvato del mismo, y para preparar un API que es un opioide o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica o forma de dosis que contiene tal API.

45 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis producidas de dicho compuesto de fórmula V o solvato del mismo, con preferencia, contienen menos compuesto de fórmula III y/o fórmula II que las composiciones farmacéuticas preparadas por medio de un diferente intermediario, es decir sin el compuesto de fórmula V.

Los compuestos y las composiciones que se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula V o un solvato del

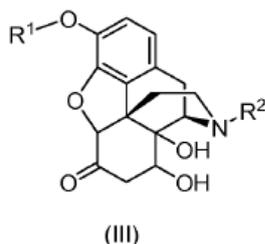
mismo se describirá en las secciones posteriores.

IV-A. Las composiciones que comprenden el Compuesto de fórmula V resultante del proceso de acuerdo con la Sección II

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

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

En ciertas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de fórmula V o solvato del mismo comprende adicionalmente un compuesto de fórmula III:



10

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en el compuesto de fórmula V, o una sal o solvato del mismo.

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

15 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 2500 ppm, menor de aproximadamente 2250 ppm, menor de aproximadamente 2000 ppm, menor de aproximadamente 1750 ppm, menor de aproximadamente 1500 ppm, o menor de aproximadamente 1250 ppm del compuesto de fórmula V (relación del área del pico HPLC).

20 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, o menor de aproximadamente 400 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

25 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 275 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, o menor de aproximadamente 125 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

30 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 90 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 70 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

35 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

40 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxiximorfonona es de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroximorfinona) (relación del área del pico HPLC).

En ciertas realizaciones, el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato del mismo no contiene compuesto de fórmula III.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona, y la cantidad de 8-

5 hidroxioximorфона en la composición es menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 275 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 125 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm del sulfato de 14-hidroximorfinona (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm del sulfato de 14-hidroximorfinona (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, el sulfato de 14-hidroximorfinona no contiene 8-hidroxioximorфона.

15 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del compuesto de fórmula V o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una cierta realización, y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una cierta otra realización.

20 La composición en ciertas realizaciones comprende de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 2500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1500 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1250 ppm compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula V (relación del área del pico HPLC).

25 La composición en ciertas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1000 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula V.

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

35 La composición que comprende el compuesto de fórmula V y adicionalmente el compuesto de fórmula III puede comprender el compuesto de fórmula III como (i) isómero 8 $\alpha$ , (ii) isómero 8 $\beta$  o (iii) una combinación de isómeros 8 $\alpha$  y 8 $\beta$ . En dichas realizaciones, el compuesto de fórmula II (que se contiene en el compuesto de fórmula V) puede ser 14-hidroximorfinona, y el compuesto de fórmula III puede ser 8-hidroxioximorфона. En dichas realizaciones, el compuesto de fórmula V puede ser sulfato de 14-hidroximorfinona y el compuesto de fórmula III puede ser 8-hidroxioximorфона.

40 La composición que comprende el compuesto de fórmula V o solvato del mismo se puede usar como un intermediario o material de partida para preparar otro opioide o sal o solvato del mismo, y para preparar un API que es un opioide o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica o forma de dosis que contiene tal API.

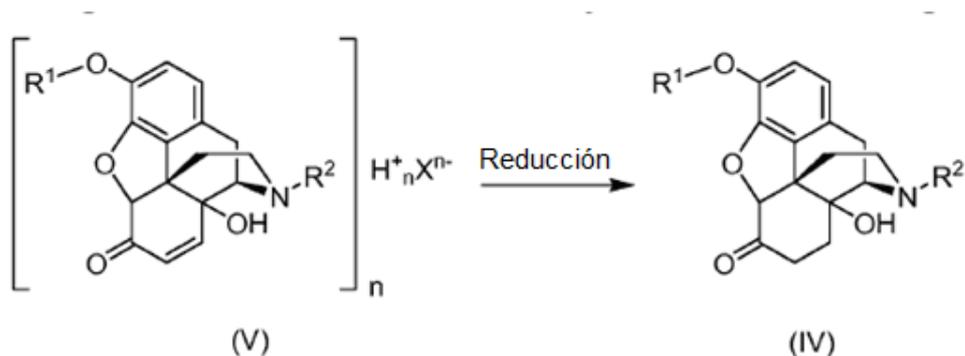
45 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis producidas a partir de dicha composición que comprende el compuesto de fórmula V o solvato del mismo, con preferencia, contienen menos compuesto de fórmula III y/o fórmula II que las composiciones farmacéuticas preparadas por medio de un intermediario diferente.

Los compuestos y las composiciones que se puede preparar a partir de la composición que comprende el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo se describirá en las secciones posteriores.

## 50 **V. Procesos para la preparación de los compuestos de fórmula IV o sus sales o solvatos**

La presente invención además proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV

O una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo a partir de un compuesto que tiene la fórmula V o un solvato del mismo representado en el siguiente Esquema 17:



**Esquema 17**

el proceso que comprende las etapas de

5 (e) proporcionar una solución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo como se definió; y

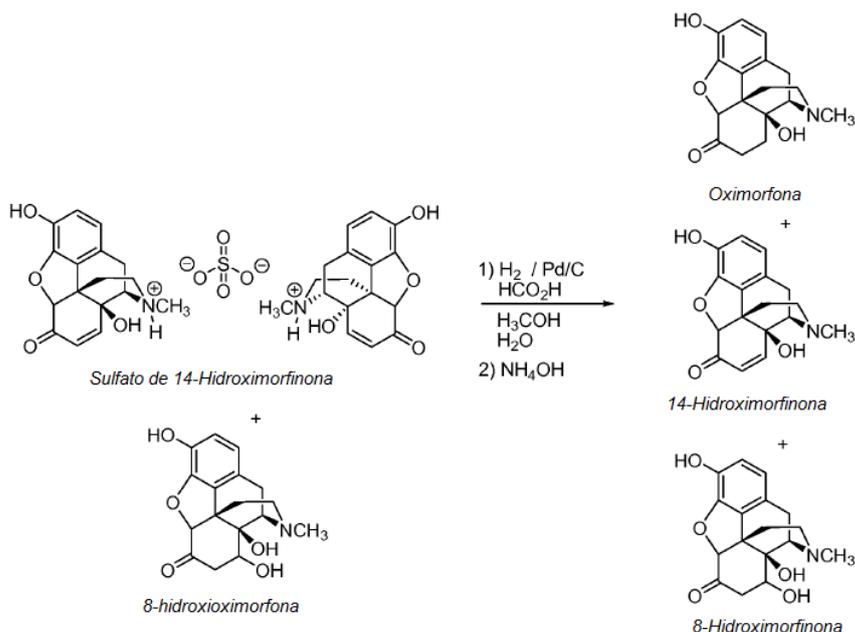
(f) reducir el compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo,

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>n-</sup> y n se definen como anteriormente.

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

En ciertas realizaciones, la reacción de reducción en la etapa (f) se realiza mediante la hidrogenación. Dicha hidrogenación puede ser hidrogenación con H<sub>2</sub> o hidrogenación por transferencia. Normalmente, la hidrogenación se realiza en la presencia de un catalizador de hidrogenación.

15 Un ejemplo de la reacción de hidrogenación se ilustra en el Esquema 18:

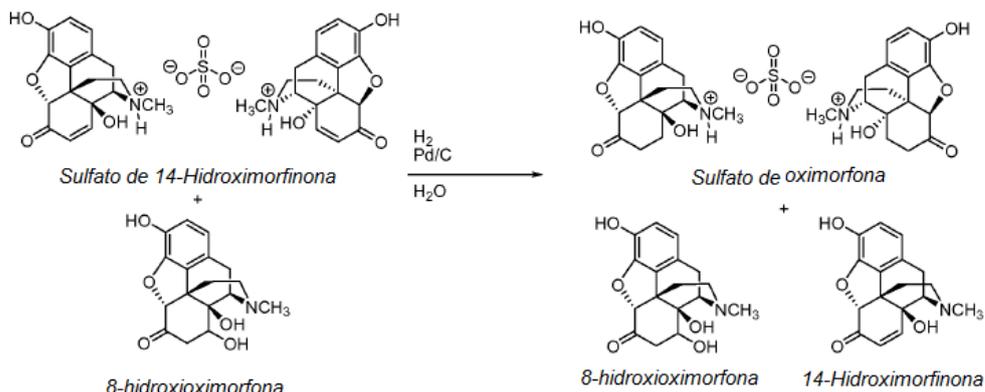


**Esquema 18**

El Esquema 18 toma en cuenta que la 8-hidroxiomorfinona (o, en general, un compuesto 8-hidroxi de fórmula III) o una sal del mismo puede estar presente en el material de partida además del sulfato de 14-hidroxiomorfinona (o

5 cualquier otro compuesto de fórmula V). Dicho compuesto 8-hidroxi se puede transferir durante la reacción de reducción. O, como se describió antes, si la reducción se realiza en condiciones ácidas, dicho compuesto 8-hidroxi se puede convertir en forma parcial o completa al correspondiente compuesto 14-hidroxi de fórmula II (en el Esquema 18: 14-hidroximorfina) durante la reacción de reducción. En consecuencia, el compuesto de fórmula II (en el Esquema 18: 14-hidroximorfina) y compuesto de fórmula III (en el Esquema 18: 8-hidroxioximorfona) puede estar presente en el producto de reacción que contiene compuesto de fórmula IV (en el Esquema 18: oximorfona) como producto de reacción principal.

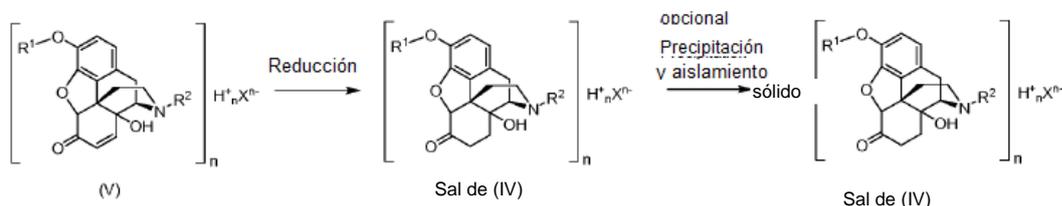
Un ejemplo de reacción de hidrogenación adicional se ilustra en el Esquema 18A:



10 **Esquema 18A**

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

20 En consecuencia, en una realización, el compuesto de fórmula IV está presente como su sal con anión  $\text{X}^{n-}$  (es decir, como su sal sulfato) en la mezcla de reacción durante y después de la reacción de reducción, y esta sal o un solvato del mismo opcionalmente se puede aislar de la mezcla de reacción, por ejemplo por precipitación y posterior aislamiento del precipitado. En dicha realización, el proceso se puede representar mediante el siguiente Esquema de reacción:



25 el proceso que comprende las etapas de (a) a (d) del proceso descrito en la Sección II;

- (e) proporcionar una solución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato del mismo; y
- (f) reducir el compuesto de fórmula V a la sal del compuesto de fórmula IV con  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ ; y opcionalmente

30 (g) aislar la sal del compuesto de fórmula IV con  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ , donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}^{n-}$  y n se definen como anteriormente, y  $\text{X}^{n-}$  es  $\text{SO}_4^{2-}$ .

La precipitación y aislamiento de la sal del compuesto de fórmula IV con  $H^+_nX^{n-}$  puede producir un efecto de purificación adicional, ya que la sal del precipitado puede contener menos compuesto de fórmula III y/o de fórmula II que el licor madre.

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

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

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

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

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

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

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

30 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV o su sal o solvato resultante de la hidrogenación se precipitará y opcionalmente aislará de la reacción. Dicha precipitación puede tener lugar dentro de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas aproximadamente 2 horas aproximadamente 2,5 horas aproximadamente 3 horas aproximadamente 3,5 horas aproximadamente 4 horas aproximadamente 4,5 horas aproximadamente 5 horas aproximadamente 5,5 horas o aproximadamente 6 horas después del inicio de la reacción. También puede tener lugar dentro de un período de tiempo más largo, que incluye dentro del tiempo de reacción completo. Alternativa o adicionalmente también puede tener lugar durante el período inmediatamente siguiente al período de reacción, por ejemplo, durante el periodo de ventilación después de una reacción de hidrogenación usando gas.

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

45 En ciertas realizaciones, se utiliza un catalizador de soporte sólido, por ejemplo, para asegurar la terminación de la reacción después del contacto y/o potencialmente prevenir o minimizar la formación de cualquier nuevo compuesto de fórmula II a partir de un compuesto de fórmula III (por ejemplo, formación de 14-hidroximorfina a partir de 8-hidroximorfona).

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

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

La hidrogenación se puede realizar por un procedimiento por lotes o en una corriente de flujo continuo.

- 5 En ciertas realizaciones, la hidrogenación se realiza mediante un procedimiento por lotes. En un ejemplo de procedimiento por lotes, se carga un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono) en un reactor por lotes. Se añade una solución o suspensión del compuesto de fórmula V o el solvato del mismo. Si es necesario, se añaden también agua desionizada y ácido al reactor por lote. El reactor por lote se sella a continuación y se hidrogena (por ejemplo, a 60 psia (413,69 kPa) y 40°C o 55°C) durante un periodo de tiempo suficiente para completar la hidrogenación (por ejemplo, durante 24 horas). El catalizador luego se separa por filtración.
- 10 El compuesto resultante de fórmula IV o sal o solvato del mismo se puede precipitar luego, por ejemplo, mediante la adición de hidróxido de amonio. Alternativamente, una precipitación se puede lograr mediante la adición de un antisolvente al filtrado, o mediante la preparación de una solución sobresaturada a partir de la cual se precipita el compuesto de fórmula IV resultante o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, por enfriamiento. Los sólidos precipitados se lavan opcionalmente y se secan.
- 15 En ciertas realizaciones, la reacción de hidrogenación, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en una corriente de flujo continuo. Una reacción en una corriente de flujo continuo de los reactivos permite el transporte de materia dentro y fuera de la mezcla de reacción a medida que la reacción se produce. La realización de la reacción en una corriente de flujo continuo permite, por ejemplo, un mejor control en las condiciones de reacción (incluyendo, por ejemplo, tiempo, temperatura, equivalentes de reactivos, presión, temperatura, tiempo de exposición de los reactantes a los catalizadores, pH) y aislamiento y/o eliminación del producto que tiene la fórmula IV de la mezcla de reacción a medida que se está formando y/o antes de que se forme cualquier compuesto no deseado. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se elimina de la mezcla de reacción a medida que se está formando.
- 20 En ciertas realizaciones, la realización de la reacción en una corriente de flujo continuo permite conducir la reacción a una temperatura que excede el punto de ebullición del disolvente, porque la presión se puede mantener de manera segura.
- 25 En ciertas realizaciones, la realización de la reacción en una corriente de flujo continuo aumenta el rendimiento de la reacción, aumenta la eficiencia en volumen de la reacción y/o disminuye el número y las cantidades de subproductos formados durante la reacción de reducción, como el compuesto de fórmula IV. Se elimina antes de que reaccione con y/o sea degradado por los reactivos restantes.
- 30 El compuesto de fórmula V o solvato del mismo se disuelve en un disolvente adecuado antes y/o durante de la reacción de hidrogenación. Un disolvente adecuado puede incluir o consistir en, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol ter-amílico, isobutanol, 2-metil-tetrahidrofurano, n-propanol, 1-butanol, 2-butanol, ter-butanol, acetato de isopropilo, y di(etilene glycol) o una mezcla de agua con alguno de los anteriores. En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado incluye o consiste en metanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol ter-amílico, o una mezcla de agua con alguno de los anteriores, o consiste en agua.
- 35 En ciertas realizaciones donde con preferencia el compuesto de fórmula III es una 8-hidroxioximorfona y el compuesto de fórmula IV es oximorfona, el disolvente adecuado es una mezcla 50: 50 metanol: agua, mezcla 60: 40 de metanol: agua, mezcla 70: 30 de metanol: agua, mezcla 80: 20 de metanol: agua, mezcla 90: 10 de metanol: agua, mezcla 100: 0 de metanol: agua, mezcla 50: 50 etanol: agua, mezcla 60: 40 etanol: agua, mezcla 70: 30 etanol: agua, mezcla 80: 20 etanol: agua, mezcla 90: 10 etanol: agua, mezcla 100: 0 etanol: agua, mezcla 90: 10 de tetrahidrofurano: agua, mezcla 100: 0 de tetrahidrofurano: agua, mezcla 90: 10 de isopropanol: agua, mezcla 70: 30 de acetona: agua, mezcla 80: 20 de acetona: agua, o mezcla 90: 10 de acetona: agua. La 8-Hidroxioximorfona es más soluble en estas mezclas que oximorfona base y en consecuencia puede permanecer en solución mientras la oximorfona base libre se puede precipitar mediante la adición de una base en el final del hidrogenación.
- 40 En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de n-butanol y agua.
- 45 En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de 1-metoxi-2-propanol y agua.
- En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado es una mezcla de 1-metoxi-2-propanol y agua, donde la relación de volumen de estos dos componentes es con preferencia de 40: 60 a 90: 10 de 1-metoxi-2-propanol: agua, por ejemplo 50: 50 o 80: 20. Con preferencia, la mezcla contiene más 1-metoxi-2-propanol de agua. En estas mezclas, la sal del compuesto de fórmula IV con X<sup>n</sup> precipita ventajosamente durante o después de la reacción de reducción.
- 50 En ciertas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en agua.
- En ciertas realizaciones, el disolvente puede contener una cantidad efectiva de ácido para solubilizar el compuesto de fórmula V o solvato del mismo y reducir la conversión del compuesto de fórmula V y/o compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula III durante la reacción de reducción. En ciertas realizaciones, no se añaden ácidos a la mezcla de reacción.
- 55 En ciertas realizaciones, el disolvente usado durante la reacción de reducción es diferente del disolvente usado durante la oxidación de un compuesto de fórmula I al compuesto de fórmula V como se describe en la Sección II. En

ciertas otras realizaciones, los mismos disolventes se usan para reducción y oxidación.

Una vez que se completa la hidrogenación, el compuesto de fórmula IV, sal o solvato del mismo se puede precipitar. En ciertas realizaciones, la precipitación del compuesto de fórmula IV, sal o solvato del mismo se inicia y/o mejora por uno o más de los siguientes:

- 5 (i) ajuste (por ejemplo, reducción) de la temperatura de la mezcla de reacción a la temperatura de precipitación;
- (ii) adición de un antidisolvente;
- (iii) adición de un cristal semilla;
- (iv) cambio de la fuerza iónica de la mezcla de reacción (por ejemplo, mediante la adición de una sal);
- (v) concentración de la mezcla de reacción;
- 10 (vi) reducción o detención de la agitación de la mezcla de reacción;

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

- 15 Cuando se ajusta la temperatura a la temperatura de precipitación, esto significa que la precipitación del compuesto de fórmula IV o la sal o solvato del mismo se inicia y/o aumenta mediante el ajuste de la temperatura de la mezcla de reacción a o más allá de una temperatura a la cual precipita dicho compuesto ("temperatura de precipitación"). La temperatura se ajusta mediante la realización de la reacción a la temperatura de precipitación, o mediante la reducción de la temperatura de la mezcla de reacción durante la reacción o después de la terminación de la reacción.

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

- 25 En ciertas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un rango de de aproximadamente  $-20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$ , con preferencia de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $40^\circ\text{C}$ , con más preferencia de aproximadamente  $-5^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$ .

- 30 En ciertas realizaciones, la temperatura de precipitación de la sal del compuesto de fórmula IV o un solvato de dicha sal está en un rango de de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $22^\circ\text{C}$ , con preferencia de aproximadamente  $-5^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $10^\circ\text{C}$ , con más preferencia de aproximadamente  $-5^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $5^\circ\text{C}$ .

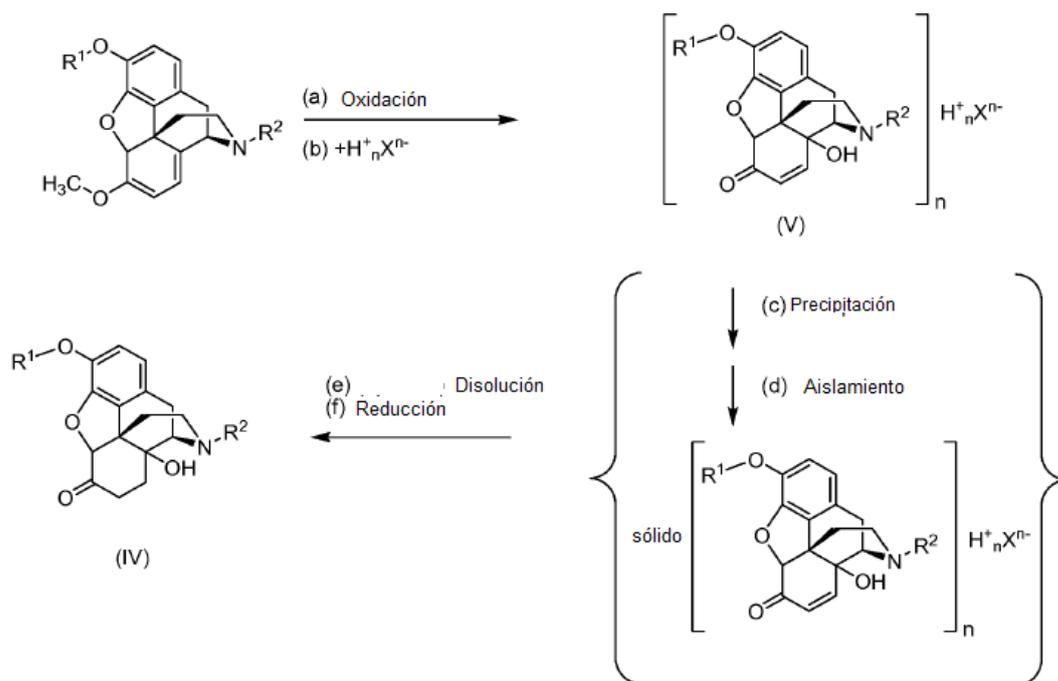
En ciertas realizaciones, se usa un antidisolvente además del ajuste de la temperatura a la temperatura de precipitación. En ciertas realizaciones, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV es sulfato de oximorfona o un solvato del mismo, también se producirá la precipitación sin adición de un antidisolvente.

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

- 40 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se precipita como su sal o un solvato del mismo. En dicha sal, el anión es con preferencia el mismo  $\text{X}^{\text{n}}$  que en el compuesto de material de partida V. Esta precipitación se puede obtener mediante la adición de un antidisolvente a una solución del compuesto de fórmula IV y su contraíón, o mediante la preparación de una solución sobresaturada (mediante el enfriamiento o concentración de una mezcla de reacción) a partir de la cual se precipita la sal resultante del compuesto de fórmula IV o solvato del mismo, por ejemplo, mediante el enfriamiento más allá de la temperatura de precipitación o mediante la adición de un cristal semilla. Los sólidos precipitados luego se lavan opcionalmente y se secan. En un aspecto, esta precipitación se puede obtener mediante la adición de una o más de acetona, 1-metoxi-2-propanol y ter-butil metil éter a una mezcla de reacción. En una realización específica, se añade ter-butil metil éter a una mezcla de reacción que ya puede comprender agua (que puede ser el único disolvente en la mezcla de reacción). En un aspecto, esta precipitación se puede obtener usando una mezcla de agua y un antidisolvente, en particular una mezcla de agua y ter-butil metil éter o una mezcla de agua, tetrahidrofurano y ter-butil metil éter. Dicha mezcla puede estar presente como
- 45 disolvente de reacción durante la reacción de reducción, o puede reemplazar al disolvente de reacción después de la terminación de la reacción de reducción. La mezcla también se puede preparar mediante la adición de anti-
- 50 didisolvente después de la terminación de la reacción.

Otros antidisolventes adecuados pueden ser los antidisolventes descritos en la Sección II y los antidisolventes

- descriptos en los Ejemplos 5 y 6. Es decir, un antidisolvente adecuado puede comprender o consistir en ter-butil metil éter, dietil éter, hexano, alcohol ter-amílico, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, ter-butanol, isobutanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, 1,4-dioxano, formiato de metilo, acetato de metilo, o una mezcla de dos o más de cualquiera de los anteriores. Los alcoholes y éteres listados son los antidisolventes preferidos. El anti-disolvente más preferido es ter-butil metil éter.
- 5 El precipitado resultante se puede aislar, de este modo se extrae del licor madre y ventajosamente se purifica de forma adicional la sal del compuesto de fórmula III y/o II que permanece en el licor madre.
- 10 Con preferencia, el compuesto de fórmula IV resultante, sal o solvato del mismo comprende cantidades menores de un compuesto de fórmula III y/o fórmula II (o sal o solvato del mismo) en comparación con compuesto de fórmula IV obtenido por un proceso que no involucra el uso de un compuesto de fórmula V como un material de partida o material intermediario.
- 15 Los compuestos de fórmula IV y las composiciones que comprenden dichos compuestos de fórmula IV que se pueden preparar por medio del proceso de la presente invención se describen, por ejemplo, en la siguiente sección VII. Las cantidades de los compuestos de fórmula III y II que puede estar presente en las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula IV se describen en en la siguiente sección VII. Estos compuestos de fórmula IV o las composiciones que comprenden el compuestos de fórmula IV son el producto del proceso descrito en la presente sección o en la posterior Sección VI.
- 20 En ciertos casos, las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula IV que son el producto del proceso descrito en la presente sección o en la subsiguiente sección VI se puede usar como composiciones farmacéuticas sin etapas de procesamiento o purificación adicionales, en particular sin etapas adicionales de reducción (por ejemplo, hidrogenación).
- 25 En ciertas realizaciones de este proceso a partir del compuesto de fórmula o un solvato del mismo, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo, y el compuesto de fórmula IV es oximorfona o una sal o solvato del mismo
- En ciertas realizaciones de este proceso a partir del compuesto de fórmula V o un solvato del mismo, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo, y el compuesto de fórmula IV es sulfato de oximorfona o un solvato del mismo.
- 30 **VI. Procesos para preparar un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula I**
- la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV de un compuesto de fórmula I por medio de un compuesto de fórmula V o un solvato del mismo. En este proceso, el compuesto de fórmula V o solvato del mismo sirve como un intermediario. Dicho intermediario compuesto de fórmula V o el solvato del mismo se aísla antes de conversión al compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo
- 35 En consecuencia, presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato del mismo, el proceso que comprende (Esquema 19):



**Esquema 19**

- (a) oxidar el compuesto de fórmula I;
- (b) añadir un ácido H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup> a la mezcla de reacción antes y/o durante la reacción de oxidación;
- 5 (c) precipitar el compuesto de fórmula V o un solvato del mismo;
- (d) aislar el compuesto precipitado de fórmula V o solvato del mismo;
- (e) proporcionar una solución o suspensión del compuesto de fórmula V o solvato del mismo; y
- (f) reducir el compuesto de fórmula V o solvato del mismo al compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>n-</sup> y n se definen como anteriormente.
- 10 En ciertas realizaciones, dicho proceso contendrá una etapa adicional, a saber (g) aislar el compuesto de fórmula IV como su sal con H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup> o como un solvato de dicha sal.
- En ciertas realizaciones, dicho proceso contendrá una etapa adicional, a saber la liberación del compuesto de fórmula II como una base del compuesto de fórmula V antes de la etapa de reducción (f). En estas realizaciones, el compuesto de fórmula II en su forma de base libre se reduce posteriormente en la etapa (f) en lugar del compuesto de fórmula V.
- 15 En ciertas realizaciones, la etapa (f) del proceso produce una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula IV. En ciertas realizaciones, la etapa (f) del proceso resulta no solo en dicha sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula IV, pero la composición resultante completa se puede usar como composición farmacéutica sin requerir tratamiento adicional (por ejemplo, purificación). En particular, se puede
- 20 usar sin una hidrogenación adicional para eliminar subproductos, por ejemplo, compuestos de fórmula II. Por ejemplo, el proceso puede producir una composición de sal de oximorfona que es adecuada para su incorporación en una forma de dosis, la composición de sal oximorfona se prepara directamente a partir del producto de reducción de la etapa (f) mediante una conversión que no incluye una etapa de hidrogenación adicional.
- 25 En ciertas realizaciones, la sal o solvato del compuesto de fórmula IV que resulta de la etapa (f) no es sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo resultante de la etapa (f) se puede convertir en una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable en una etapa adicional en el final del proceso. Los procedimientos para tal conversión son conocidos en la técnica (por ejemplo, intercambio aniónico).
- En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula V o solvato del mismo que es un intermediario del proceso tendrán

las propiedades como se describe en la Sección IV.

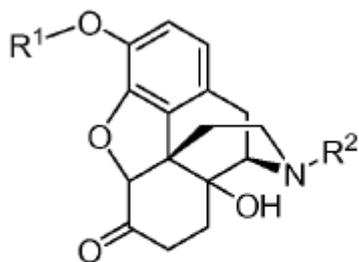
Todos los elementos de dicho proceso ya se han descrito anteriormente. Los Compuestos de fórmula IV que se pueden preparar via el proceso, y las cantidades de los compuestos de fórmula III y fórmula II que pueden estar presentes en las composiciones que comprenden dichos compuestos de fórmula IV se describen en la siguiente sección VII. Estos compuestos son el producto del proceso descrito en la presente sección.

A continuación, se describirá un ejemplo de realización de dicho proceso. En la presente el compuesto de fórmula (I) es oripavina o una sal o solvato del mismo, el agente de oxidación comprende o es ácido perbórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el ácido  $H^+X^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, el compuesto que tiene la fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfina o un solvato del mismo, y el compuesto de fórmula IV es oximorfona o una sal o solvato del mismo

En otro ejemplo de forma de realización, el compuesto de fórmula (I) es oripavina o una sal o solvato del mismo, el agente de oxidación comprende o es ácido perbórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el ácido  $H^+X^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, el compuesto que tiene la fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfina o un solvato del mismo, y el compuesto de fórmula IV es sulfato de oximorfona o un solvato del mismo.

#### VII. Compuestos de fórmula IV resultantes del proceso de acuerdo con la Sección V o VI

El proceso de acuerdo con la Sección V o VI proporciona un compuesto de fórmula IV:

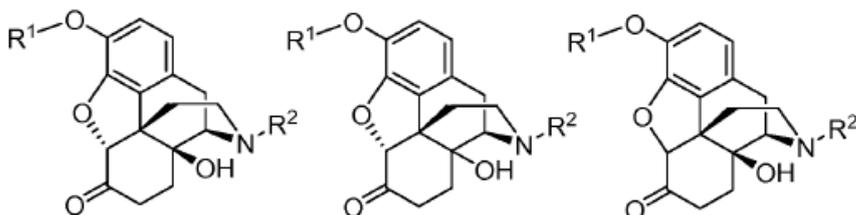


(IV)

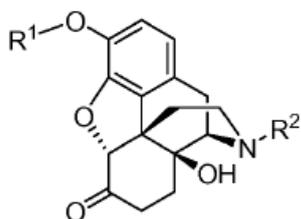
donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente,

o una sal o solvato del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV Tiene una de las siguientes estereconfiguraciones:



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



La sal o solvato del compuesto de fórmula IV puede ser una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Tales sales

o solvatos son conocidos en la técnica.

- 5 El compuesto de fórmula IV puede ser oximorfona, noroximorfona, nalfurafina, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, o una sal o solvato del mismo. En realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en oximorfona, noroximorfona, sales de los mismos y solvatos de los mismos. En realizaciones más preferidas, se selecciona del grupo que consiste en oximorfona, sales de los mismos y solvatos de los mismos. En realizaciones aún más preferidas, es una sal oximorfona. En realizaciones aún más preferidas, es hidrocloreto de oximorfona.

En ciertas formas de realización, el compuesto de fórmula IV se proporciona como su sal sulfato. En un aspecto específico, es sulfato de oximorfona o un solvato del mismo.

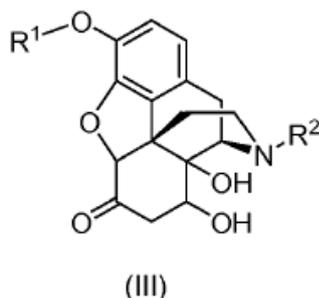
- 10 VII-A. Las composiciones que comprenden Compuesto de fórmula IV resultantes del proceso de acuerdo con la Sección VI

El proceso de acuerdo con la presente descripción además proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula IV o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo.

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

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

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



- 20 donde  $R^1$  y  $R^2$  se definen como en el compuesto de fórmula IV, o una sal o solvato del mismo.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 2500 ppm, menor de aproximadamente 2250 ppm, menor de aproximadamente 2000 ppm, menor de aproximadamente 1750 ppm, menor de aproximadamente 1500 ppm, o menor de aproximadamente 1250 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

- 25 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, o menor de aproximadamente 400 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

- 30 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 275 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, o menor de aproximadamente 125 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

- 35 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 90 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 70 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

- 40 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en la composición es

menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxioximorфона es de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroximorfinona) (relación del área del pico HPLC).

En ciertas realizaciones, la composición no contiene compuesto de fórmula III.

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

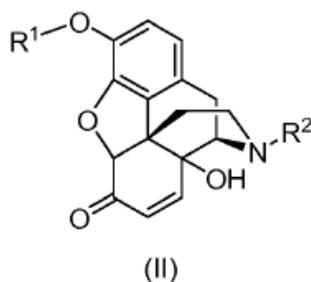
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es oximorфона o una sal o solvato del mismo, y la cantidad de 8-hidroxioximorфона o sal o solvato del mismo en la composición es menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 275 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 125 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm del oximorфона (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm del oximorфона (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, la oximorфона no contiene 8-hidroxioximorфона.

En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 2500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1500 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1250 ppm compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC).

En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1000 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm compuesto de fórmula III o sal o solvato del mismo en relación con el compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo

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

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



donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en el compuesto de fórmula IV, o una sal o solvato del mismo.

La cantidad del compuesto que tiene la fórmula II o sal o solvato del mismo en relación con la cantidad del compuesto que tiene la fórmula IV o sal o solvato del mismo en la composición en ciertas realizaciones puede ser

- menor de aproximadamente 500 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm o menor de aproximadamente 40 ppm (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, puede ser menor de aproximadamente 30 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 15 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 2,5 ppm (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, puede ser menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, la composición no contiene compuesto de fórmula II.
- 5
- 10 En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula II o sal o solvato del mismo en la composición tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula II o sal o solvato del mismo en la composición puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una cierta realización, y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una cierta otra realización.
- 15
- La composición en ciertas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 500 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 200 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 100 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 50 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 25 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1 ppm compuesto de fórmula II o sal o solvato del mismo en relación con el compuesto IV o sal o solvato del mismo
- 20
- En ciertas realizaciones donde el compuesto de fórmula IV es oximorfona o una sal o solvato del mismo y donde el compuesto de fórmula II es 14-hidroximorfina o una sal o solvato del mismo, la cantidad del compuesto que tiene la fórmula II en relación con la cantidad del compuesto que tiene la fórmula IV en la composición es menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 125 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, o menor de aproximadamente 10 ppm, o menor de aproximadamente 5 ppm del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, la composición no contiene 14-hidroximorfina o una sal o solvato del mismo
- 25
- 30 La composición que comprende el compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo también puede comprender adicionalmente una combinación de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula II, con preferencia dentro de los límites para los compuestos II y III únicos como se describe en los párrafos precedentes.
- 35
- En una realización, dicho compuesto de fórmula IV es oximorfona o una sal o solvato del mismo, dicho compuesto que tiene la fórmula III es 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato del mismo, y dicho compuesto que tiene la fórmula II es 14-hidroximorfina o una sal o solvato del mismo. El compuesto de fórmula IV puede ser una sal de oximorfona. En una realización, puede ser hidrocloreto de oximorfona.
- 40
- En otra realización, dicho compuesto de fórmula IV es noroximorfona o una sal o solvato del mismo, dicho compuesto que tiene la fórmula III es 8-hidroxinoroximorfona o una sal o solvato del mismo, y dicho compuesto que tiene la fórmula II es 14-hidroxinoroximorfona o una sal o solvato del mismo
- 45
- En otra realización, dicho compuesto de fórmula IV es metilnaltrexona o una sal o solvato del mismo, dicho compuesto que tiene la fórmula III es 17-ciclopropilmetil-8,14-dihidroxi-17-metil-normorfina, y dicho compuesto que tiene la fórmula II es 17-ciclopropilmetil-14-hidroxi-17-metil-normorfina.
- 50
- En ciertas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de fórmula IV o la sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo adicionalmente comprende un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III. En ciertas realizaciones, la composición comprende una cantidad combinada del compuesto de fórmula II y compuesto de fórmula III que es menor de aproximadamente 3000 ppm, menor de aproximadamente 2750 ppm, menor de aproximadamente 2500 ppm, menor de aproximadamente 2250 ppm, menor de aproximadamente 2000 ppm, menor de aproximadamente 1750 ppm, menor de aproximadamente 1500 ppm, o menor de aproximadamente 1250 en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC).
- 55
- En ciertas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, menor de aproximadamente 400 ppm, menor de aproximadamente 300 ppm, o menor de aproximadamente 275 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC).

## ES 2 647 949 T3

En ciertas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, o menor de aproximadamente 125 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC).

5 En ciertas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 90 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 70 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC).

10 En ciertas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC).

15 En ciertas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación del área del pico HPLC).

En ciertas realizaciones, la composición no contiene compuesto de fórmula II y III.

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

25 En ciertas realizaciones, la composición comprende menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, o menor de aproximadamente 50 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, o menor de aproximadamente 100 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

30 En ciertas realizaciones, la composición comprende menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 15 ppm, o menor de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, o menor de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

35 En ciertas realizaciones, la composición comprende menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 15 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 1 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, o menor de aproximadamente 5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

40 En ciertas realizaciones, la composición comprende menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, menor de aproximadamente 3 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, o menor de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, o menor de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

45 En ciertas realizaciones, la composición comprende menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, menor de aproximadamente 3 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, o menor de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

50 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV en la composición es oximorfona o una sal o solvato del mismo, y la composición adicionalmente comprende (i) 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato del mismo, y/o (ii) 14-hidroximorfina o una sal o solvato del mismo, donde la cantidad de la 8-hidroxioximorfona es menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 275 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 125 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, menor de

aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm del oximorfona (relación del área del pico HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 50 ppm del oximorfona), y la cantidad de la 14-hidroximorfina es menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 125 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, o menor de aproximadamente 10 ppm, o menor de aproximadamente 5 ppm del oximorfona (relación del área del pico HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 15 ppm, o de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 2 ppm del oximorfona). En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es oximorfona base libre.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV en la composición es una sal de oximorfona, y la composición adicionalmente comprende (i) 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato del mismo, y/o (ii) 14-hidroximorfina o una sal o solvato del mismo, donde la cantidad de la 8-hidroxioximorfona es menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm del oximorfona sal (relación del área del pico HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 9 ppm del oximorfona sal), y la cantidad de la 14-hidroximorfina es menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm del oximorfona sal (relación del área del pico HPLC). En ciertas realizaciones, la oximorfona sal es hidrocloreto de oximorfona.

En ciertas realizaciones, otros opioides están contenidos en la composición que comprende el compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo, que están contenidos en vez de o además del un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III o sus sales o solvatos respectivos.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula IV en la composición es oximorfona o una sal o solvato del mismo, y la composición no solo puede contener 8-hidroxioximorfona y/o 14-hidroximorfina como se describió anteriormente, pero también además de uno o más sino también además de uno o más de los siguientes compuestos: N-óxido de oximorfona, hidromorfona, oxycodona, pseudo-oximorfona (es decir, 2,2'-bisoximorfona), 6 $\alpha$ -oximorfol (es decir, 14-hidroxiidihidromorfina), 6 $\beta$ -oximorfol (es decir, 14-hidroxiidihidroisomorfina), 10-hidroxioximorfona, 14-hidroximorfina, 14-hidroxiisomorfina, N-óxido de 14-hidroximorfina, oripavina, 8,14-dihidrooripavina, y 10-ketooximorfona.

El N-óxido de oximorfona, si está presente, en ciertas realizaciones con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm del oximorfona o sal o solvato del mismo. La oxycodona, si está presente, en ciertas realizaciones con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 500 ppm del oximorfona o sal o solvato del mismo. La 2,2'-bisoximorfona, si está presente, en ciertas realizaciones con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 500 ppm del oximorfona o sal o solvato del mismo. La 10-cetooximorfona, si está presente, con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm del oximorfona o sal del mismo. El 6 $\alpha$ -oximorfol, si está presente, con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm del oximorfona o sal del mismo. El 6 $\beta$ -oximorfol, si está presente, con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm del oximorfona o sal del mismo. La 10-hidroxioximorfona, si está presente, con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1500 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm del oximorfona o sal del mismo. La hidromorfona, si está presente, con preferencia está presente en una cantidad de no más de aproximadamente 2000 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1500 ppm, con más preferencia no más de aproximadamente 1000 ppm del oximorfona o sal del mismo.

Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo, o que comprenden una mezcla o combinación de dicho compuesto de fórmula IV o sal o solvato del mismo con otro opioide, o que comprende una mezcla o combinación de dos o más de dichos compuestos de fórmula IV o sus sales o solvatos pueden ser composiciones farmacéuticas o formas de dosis descritas a continuación. Por ejemplo, tal composición puede ser una composición farmacéutica o forma de dosis que comprende una mezcla o combinación de oximorfona y naloxona, donde dichos compuestos o uno de dichos compuestos es/son un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo (farmacéuticamente aceptables).

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

### VIII-A. Uso en un medicamento

El compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable se puede usar como API de un medicamento.

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

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

Para este uso, el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato mismo farmacéuticamente aceptable se puede usar in a forma de dosis como se describe en la Sección IX.

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

#### **VIII-B. Otros usos**

- 15 El compuesto de fórmula IV o una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo, y la composición que comprende dicho compuesto, también se pueden usar de la siguiente:

- 20 El compuesto de fórmula IV o sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo, o la composición que comprende dicho compuesto, se puede usar como un intermediario o material de partida para preparar el compuesto IV en su forma libre o para preparar otra sal o solvato de dicho compuesto de fórmula IV, por ejemplo, para preparar otras sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula IV. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV es oximorfona, se puede usar para preparar hidrocloreuro de oximorfona. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV se proporciona como sulfato de oximorfona, se puede usar para preparar hidrocloreuro de oximorfona o para preparar oximorfona en su forma libre. Los procesos para preparar dicha otra sal o solvato que involucran un proceso como se describió anteriormente en la descripción detallada también son realizaciones de la presente invención.

- 25 El compuesto de fórmula IV o sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato del mismo, o la composición que comprende dicho compuesto, también se puede usar como un intermediario o material de partida para preparar otro opioide o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, y/o para preparar un medicamento que contiene el compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o que contiene otro opioide o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV es oximorfona, se puede usar como material de partida para preparar oxicodona, naloxona, noroximorfona, naltrexona, metil naltrexona, nalmefeno, o nalfurafina. Los procesos para preparar dichos otros opioides que involucran un proceso como se describió anteriormente en la descripción detallada también son realizaciones de la presente invención.

#### **IX. Formas de dosis**

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

- 40 Los compuestos, composiciones, sales o solvatos descritos anteriormente que son o contienen un ingrediente farmacéutico activo, en particular los opioides y compuestos de fórmula IV que se describen en la Sección VII, las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, oximorfona y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos), y las composiciones que se describen en la Sección VII-A que contienen un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden estar comprendidos en una forma de dosis o medicamento. Otros opioides fabricados a partir de compuestos, sales o solvatos descritos anteriormente también pueden estar comprendidos en una forma de dosis farmacéutica o medicamento. Los profármacos de los opioides descritos en la presente también pueden estar comprendidos en una forma de dosis o medicamento.

Dichas formas de dosis comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 50 Una forma de dosis farmacéutica puede comprender (i) un opioide descrito anteriormente o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, una forma de dosis farmacéutica puede comprender (i) oximorfona o una sal de oximorfona o solvato, noroximorfona o una sal de noroximorfona o solvato, nalfurafina o una sal de nalfurafina o solvato, naltrexona o una sal de naltrexona o solvato, metilnaltrexona o una sal de metilnaltrexona o solvato, naloxona o una sal de naloxona o solvato, nalmefeno o una sal de nalmefeno o solvato, todos los cuales se describieron anteriormente, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una cierta forma de dosis comprende oximorfona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,

5 noroximorфона o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, nalfurafina o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, naltrexona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, metilnaltrexona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, naloxona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o nalmefeno o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde dichos compuestos tienen las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o están contenidos en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se han preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención.

10 Una cierta forma de dosis comprende oximorфона o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde dichos compuestos tienen las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o están contenidos en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se han preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención. En una cierta forma de dosis, la oximorфона sal es hidrocloreuro de oximorфона.

15 Una cierta forma de dosis comprende una combinación de dos o más del ingrediente farmacéutico activos listados en los cuatro párrafos precedentes, donde al menos uno de dichos agentes tiene las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o está contenido en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención. Una cierta forma de dosis comprende una combinación de oximorфона o una sal o solvato del mismo que tiene las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o está contenida en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención, con otro opioide. Una cierta forma de dosis comprende una combinación de oximorфона o una sal o solvato del mismo que tiene las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o está contenido en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención, con un antagonista del receptor de opioide. Por ejemplo, a forma de dosis puede comprender una combinación de oximorфона o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable (tal como hidrocloreuro de oximorфона) y naloxona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable (tal como hidrocloreuro de naloxona).

25 La forma de dosis se puede seleccionar del grupo que consiste en oral formas de dosis (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, soluciones), formas de dosis inyectables, formas de dosis rectales (por ejemplo, supositorios), y formas de dosis transdérmicas (por ejemplo, parches).

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

35 Una cierta composición farmacéutica o forma de dosis comprende al menos una o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente y adicionalmente comprende un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III, donde la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y compuesto de fórmula III es menor de aproximadamente 3000 ppm, menor de aproximadamente 2750 ppm, menor de aproximadamente 2500 ppm, menor de aproximadamente 2250 ppm, menor de aproximadamente 2000 ppm, menor de aproximadamente 1750 ppm, menor de aproximadamente 1500 ppm, o menor de aproximadamente 1250 en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

40 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosis es menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, menor de aproximadamente 400 ppm, menor de aproximadamente 300 ppm, o menor de aproximadamente 275 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

45 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosis es menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 225 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 175 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, o menor de aproximadamente 125 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

50 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosis es menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 90 ppm, menor de aproximadamente 80 ppm, menor de aproximadamente 70 ppm, menor de aproximadamente 60 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 40 ppm, menor de aproximadamente 30 ppm, o menor de aproximadamente 20 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

55 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosis es menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 8 ppm, menor de aproximadamente 6 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, o menor de aproximadamente 2 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III

en la composición farmacéutica o forma de dosis es menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,3 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

- 5 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la composición farmacéutica o forma de dosis no contiene compuesto de fórmula II y III.

10 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosis tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del ingrediente farmacéutico activo. En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

15 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis donde el API es un compuesto que no es un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, a composición farmacéutica o forma de dosis que comprende al menos una o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menor de 500 ppm, menor de aproximadamente 250 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm o menor de aproximadamente 40 ppm de un compuesto de fórmula II (relación del área del pico HPLC). En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, puede ser menor de aproximadamente 30 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 15 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 2,5 ppm (relación del área del pico HPLC). En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, puede ser menor de aproximadamente 1 ppm, menor de aproximadamente 0,8 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,6 ppm, menor de aproximadamente 0,4 ppm, menor de aproximadamente 0,2 ppm, o menor de aproximadamente 0,1 ppm (relación del área del pico HPLC).

25 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, a composición farmacéutica o forma de dosis que comprende al menos una o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 150 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, o menor de aproximadamente 50 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 750 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm, menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, o menor de aproximadamente 100 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

35 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, a composición farmacéutica o forma de dosis que comprende al menos una o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 15 ppm, o menor de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 300 ppm, menor de aproximadamente 200 ppm, menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, o menor de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

40 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, a composición farmacéutica o forma de dosis que comprende al menos una o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 20 ppm, menor de aproximadamente 15 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, o menor de aproximadamente 1 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 100 ppm, menor de aproximadamente 50 ppm, menor de aproximadamente 25 ppm, menor de aproximadamente 10 ppm, o menor de aproximadamente 5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

50 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, a composición farmacéutica o forma de dosis que comprende al menos una o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, menor de aproximadamente 4 ppm, menor de aproximadamente 3 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, o menor de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato del mismo, y/o menor de aproximadamente 10 ppm, menor de aproximadamente 5 ppm, menor de aproximadamente 3 ppm, menor de aproximadamente 2 ppm, menor de aproximadamente 1 ppm, o menor de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato del mismo.

55 En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la forma de dosis comprende como un API oximorfona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, noroximorfona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, nalfurafina o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, naltrexona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, metilnaltrexona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, naloxona o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o nalmefero o

una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto tiene las propiedades como se describe en la Sección VII y se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención, o una combinación de dos o más dichos compuestos, donde al menos uno de dichos compuestos tiene las propiedades como se describe en la Sección VII y se ha preparado de acuerdo con un proceso de la presente invención. En ciertas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la forma de dosis comprende oximorfona o una sal oximorfona farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrocloreuro de oximorfona, como un ingrediente farmacéutico activo.

En dichas composiciones farmacéuticas o formas de dosis, la forma de dosis se puede seleccionar del grupo que consiste en formas de dosis orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, soluciones), formas de dosis inyectables, formas de dosis rectales (por ejemplo, supositorios), y formas de dosis transdérmicas (por ejemplo, parches). Las formas de dosis para administración oral pueden presentarse como comprimidos, cápsulas, formulaciones líquidas, comprimidos oblongos, pastillas, polvos, gránulos, micropartículas (por ejemplo, microcápsulas, microesferas) o comprimidos bucales.

En ciertos casos, las formas de dosis oral pueden estar en forma de comprimidos (liberación sostenida y/o liberación inmediata), soluciones, suspensiones.

Las formas de dosis oral pueden proporcionar una liberación controlada (liberación sostenida o liberación retardada) o una liberación inmediata del ingrediente farmacéutico activo. Uno de los excipientes convencionales puede ser un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona. La forma de dosis puede comprender además un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para la elegancia o para proporcionar una liberación controlada del fármaco (una liberación sostenida, una liberación retardada, una liberación retardada o una liberación pulsátil) de la composición farmacéutica.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y si se desea mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, desintegrantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, Emulsionantes, sales para influenciar los buffer de presión osmótica, colorantes, sustancias saborizantes y/o aromáticas.

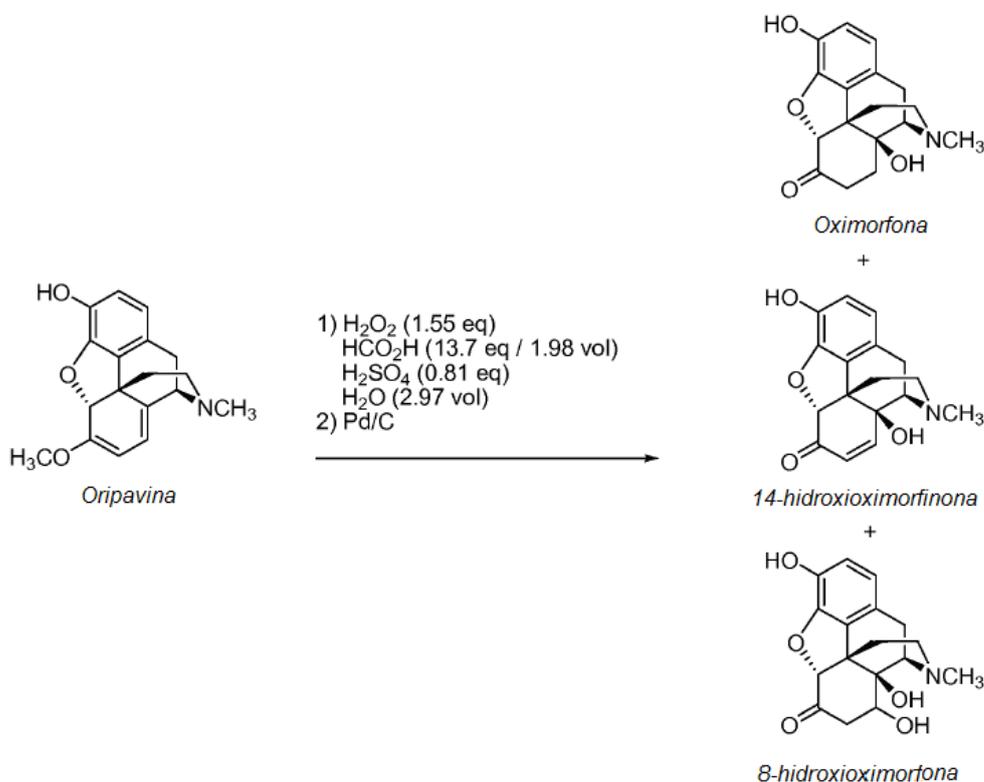
Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de formas de dosis farmacéuticamente aceptables.

Una forma de dosis de liberación sostenida puede comprender opcionalmente partículas que contienen una composición farmacéutica opioide descrita anteriormente. En ciertas realizaciones, las partículas tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm. Las partículas pueden recubrir con un material que permite la liberación del ingrediente activo a una velocidad sostenida en un medio acuoso. La capa de película se puede elegir de manera de obtener, en combinación con los otros ingredientes de la forma de dosis, las propiedades de liberación deseadas. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida deben ser capaces de producir una película continua fuerte, que es lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento no tóxicos, inertes y sin adherencia.

Se considera que los siguientes ejemplos ilustran, pero de ninguna manera limitan, la presente invención.

#### **EJEMPLOS**

Ejemplo comparativo 1: Preparación de oximorfona de acuerdo con el Ejemplo 2 de WO 2008/130553



Ejemplo 2 de WO 2008/130553 se repitió de la siguiente manera.

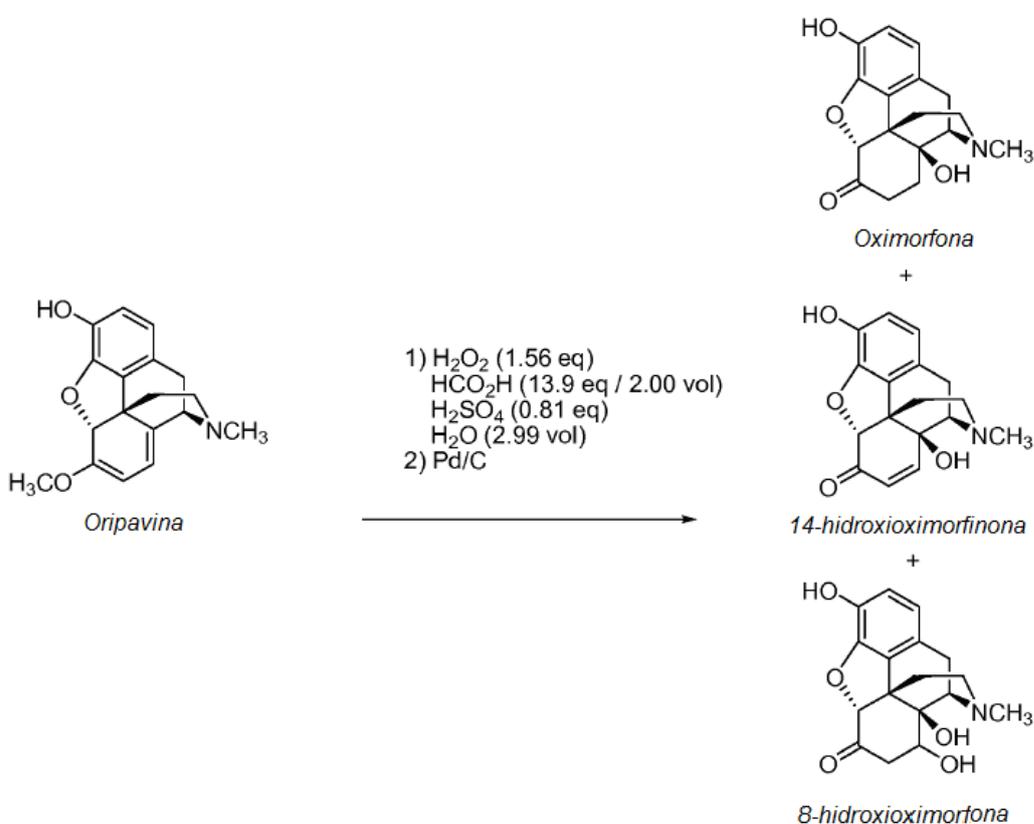
- 5 1. En un recipiente de reacción de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, un agitador superior y un condensador de reflujo, se cargaron 3,09 g (10,2 mmol) de oripavina como una suspensión en agua desionizada (9 ml).
2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras que se mantiene una temperatura interna de 20°C.
3. Se añadió ácido fórmico (88%, 6 ml, 139,9 mmol) en la mezcla de reacción. Después de la adición, los sólidos se disolvieron fácilmente en solución. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó 30°C.
- 10 4. Después de que la temperatura de solución se había enfriado a 20°C, se añadieron peróxido de hidrógeno 35% (1,06 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,45 ml, 8,15 mmol) a la reacción.
5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20°C durante 16 horas hasta que se había consumido aproximadamente 95% de oripavina de acuerdo con el análisis HPLC descrito en el Ejemplo 12.
- 15 6. 0,30 g de paladio en carbón 5% se cargó en la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos.
7. Se añadieron formiato de sodio (0,60 g, 8,82 mmol) y trietilamina (7,5 ml, 53,8 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a 45°C y agitó a 45°C durante 2 horas.
8. La mezcla se calentó a 80°C y agitó a 80°C durante 8 horas adicionales.
- 20 9. La reacción luego se enfrió a 20°C y agitó a 20°C durante 8 horas. No se observó ninguna precipitación a esta temperatura.
10. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite.
11. El filtrado se alcalinizó a pH de aproximadamente 9,3 con hidróxido de amonio concentrado, para precipitar oximorfona base libre.
12. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

13. La mezcla resultante luego se filtró, se lavó con agua (3 x 15 ml), y se secó en un horno de vacío a 80°C durante 16 horas para producir 2,04 g de sólido.

14. Análisis del sólido por el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12 mostró una relación del área del pico HPLC de oximorfona: 14-hidroxioximorfona: 8-hidroxioximorfona de 15.803.069: 1.845 : 25.714. La base oximorfona estaba compuesta de 96,03% de la composición (sobre la base de porcentaje de área de HPLC), 14-hidroxioximorfona estaba compuesta de 117 ppm de la composición (sobre la base de porcentaje de área de HPLC), y 8-hidroxioximorfona estaba compuesta de 1627 ppm de la composición (sobre la base de porcentaje de área de HPLC). El cromatograma de escala automática y resultados del pico de este análisis se ilustran en la Fig. 1.

Aproximadamente 14,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina se usaron en este ejemplo (13,7 equivalentes molares de HCO<sub>2</sub>H, 0,81 equivalentes molares de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 16,9. No se observó precipitación hasta la etapa 11.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de Oximorfona Base libre de acuerdo con el Ejemplo 3 de WO 2008/130553



El ejemplo 3 de WO 2008/130553 se repitió de la siguiente manera.

1. En un recipiente de reacción de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, agitador superior y condensador de reflujo, se cargó oripavina (3,01 g, 10,1 mmol) como una suspensión en agua desionizada (9 ml).
2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras que se mantiene una temperatura interna de 20°C.
3. Se añadió ácido fórmico (88%, 6 ml, 139,9 mmol) se añadió en la reacción. Después de la adición, los sólidos se disolvieron fácilmente en solución. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30°C.
4. Después de que la temperatura de solución se había enfriado a 20°C, peróxido de hidrógeno 35% (1,06 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,45 ml, 8,15 mmol) se añadieron a la reacción.
5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20°C durante 16 horas hasta que se había consumido la oripavina de acuerdo con el análisis HPLC del Ejemplo 12.
6. 0,30 g de paladio en carbón 5% se cargó en la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 20°C durante 30 minutos.

7. Trietilamina(8,8 ml, 63,1 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a 45°C y agitó a 45°C durante 2 horas.

8. La mezcla se calentó a 80°C y agitó a 80°C durante 8 horas adicionales.

5 9. La reacción luego se enfrió a 20°C y agitó a 20°C durante 8 horas. No se observó precipitación sólida a esta temperatura.

10. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite.

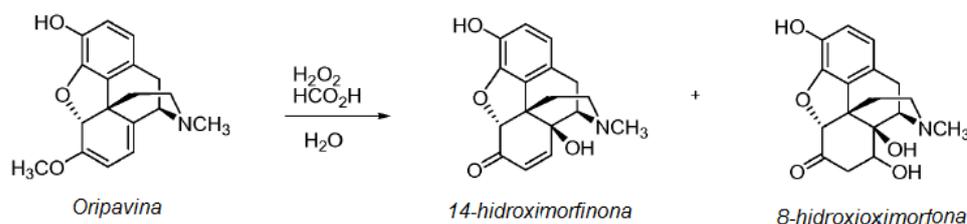
11. El filtrado se alcalinizó a pH = 9,25 con hidróxido de amonio concentrado, y la composición precipitada se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora.

10 12. La composición precipitada luego se filtró, se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 80°C durante 16 horas para producir 1,33 g de precipitado.

15 13. Análisis del precipitado por el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12 mostró una relación del área del pico HPLC de oximorfona: 14-hidroximorfina: 8-hidroxioximorfona de 13.906.304 : 2.146 : 46.937. En otras palabras, la base oximorfona comprendía 94,94% de la composición (sobre la base de porcentaje de área de HPLC), 14-hidroximorfina comprendía 154 ppm de la composición (sobre la base de porcentaje de área de HPLC), y 8-hidroxioximorfona comprendía 3377 ppm de la composición (sobre la base de porcentaje de área de HPLC). El cromatograma de escala automática y los resultados máximos de este análisis se representan en la Fig. 2.

Aproximadamente 14,7 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina se usaron en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 17,2. No se observó precipitación hasta la etapa 11.

20 Ejemplo comparativo 3: Preparación de 14-hidroximorfina de oripavina sin ácido sulfúrico



1. Oripavina (99,99 g, 336 mmol) se cargó como una suspensión en agua desionizada (150 ml) en un recipiente con camisa de 500 ml.

2. La suspensión se agitó (250 rpm) a temperatura de reacción ambiente (aproximadamente 25°C).

25 3. Ácido fórmico (100 ml, 2332 mmol, 88%) se añadió a la mezcla en una porción. Los sólidos se disolvieron completamente después de la adición, y se observó una reacción exotérmica ligera (aumento de temperatura a aproximadamente 34°C). La solución posteriormente se dejó enfriar de nuevo a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

30 4. Si bien se mantiene la temperatura a aproximadamente 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno (31,2 ml, 363 mmol, 35%, M = 11,86) a la solución a una tasa controlada de 1,56 ml/minuto (0,05 equivalentes/minuto).

5. Después de completar la adición, la solución se dejó agitar uno 30 minutos adicionales a temperatura ambiente.

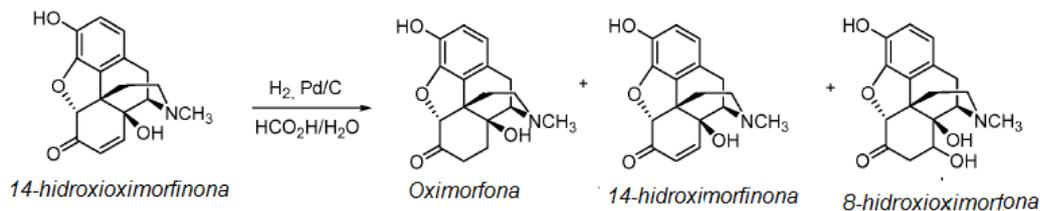
6. La solución posteriormente se calentó a 48°C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 3,5 horas y se muestreó por HPLC para la terminación de la reacción.

7. Después de aproximadamente 3,5 horas de agitar a 48°C, la solución se enfrió a 10°C durante 35 minutos.

35 8. La solución se mantuvo a 10°C durante aproximadamente 16 horas y se analizó por HPLC. Se mostró que una muestra contenía 97,04% (sobre la base de porcentaje de área de HPLC) 14-hidroximorfina, 5200 ppm (sobre la base de porcentaje de área de HPLC) oripavina, y 10900 ppm (sobre la base de porcentaje de área de HPLC) 8-hidroxioximorfona.

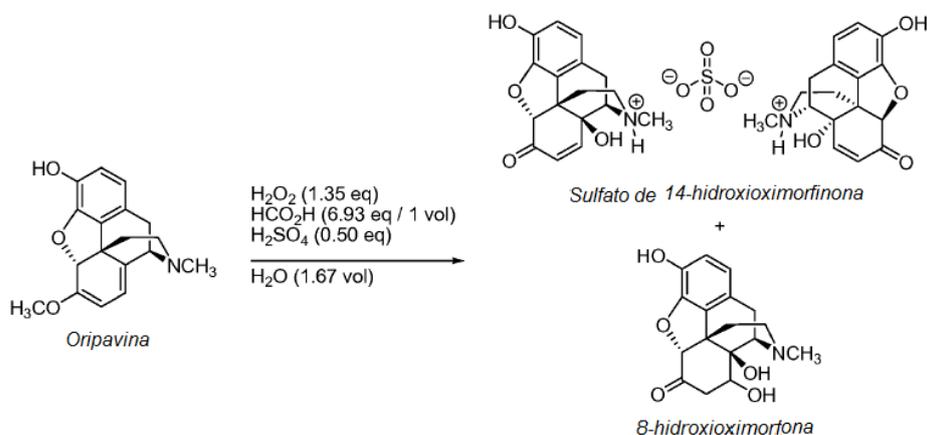
9. La solución luego se utilizó para la posterior hidrogenación en el Ejemplo 4.

40 Ejemplo comparativo 4: Preparación de oximorfona a partir de 14-hidroximorfina



1. Se cargó paladio en carbón 5% (0,60 g) en un recipiente de reacción de alta presión del autoclave de 1 L ZipperClave®, seguido por la solución preparada en el Ejemplo comparativo 3.
- 5 2. Se añadieron agua desionizada (100 ml) y ácido fórmico (100 ml, 88%, 2332 mmol) en una solución de reacción en una porción.
3. El recipiente se selló e hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa), 55°C, durante 3 horas y 10 minutos.
4. La solución se ventiló y purgó con nitrógeno 3 veces.
5. Una muestra de la solución se analizó por HPLC para la terminación de la reacción.
- 10 6. El paladio en carbón se eliminó de la solución por filtración a través de 2 capas de papel de filtro y el filtrado se almacenó en un refrigerador a aproximadamente 5°C durante la noche.
7. El filtrado se transfirió a un recipiente con camisa de 1 L enfriado (0-5°C).
8. Se añadió hidróxido de sodio 50% la solución enfriada a una velocidad de modo que la temperatura de la solución no excedió 20°C, hasta que se obtuvo un pH final en un rango de 9,0 a 9,25.
- 15 9. Los sólidos resultantes se agitaron a 5° C durante 30 minutos adicionales antes de filtrarse por filtración al vacío a través de un filtro de papel (Whatman # 2).
10. El material sólido resultante se lavó en suspensión con agua desionizada (3 x 200 ml) y se secó adicionalmente por vacío en el filtro durante 1 hora, antes de transferirse a un horno de vacío y se secó a 40 °C bajo vacío doméstico (-28 mmHg (3,73 kPa)). El material sólido se analizó por HPLC. El análisis mostró que el material sólido contenía 95,96% de oximorфона, sobre la base de porcentaje de área de HPLC, 3100 ppm de 14-hidroxiomorfina, basado en el porcentaje de área de HPLC y 19600 ppm 8-hidroxiomorfona, sobre la base de porcentaje de área de HPLC.
- 20 25 Aproximadamente se usaron 6,94 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina en el ejemplo comparativo 3, es decir durante la oxidación. No se usó ácido sulfúrico. No observó precipitación hasta la etapa 8 del Ejemplo comparativo 4.

Ejemplo 5: Preparación de sulfato de 14-hidroxiomorfina



1. Oripavina (30,0 g, 101 mmol) se cargó como una suspensión en agua desionizada (45 ml) en un recipiente con

camisa de 300 ml, agitado en la parte superior y provisto de una sonda de temperatura y un embudo de adición.

2. La temperatura de camisa para el recipiente se ajustó a 22°C, y la suspensión se agitó a 500 rpm.

5 3. Se añadió ácido fórmico (30 ml, 700 mmol) en el recipiente. Los sólidos se disolvieron fácilmente en solución después de la adición de ácido fórmico. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30°C.

4. Se añadió ácido sulfúrico (2,5 ml, 45 mmol) a la solución, y la solución se agitó a 500 rpm.

5. Después de que la temperatura de solución se había enfriado por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno (10,25 ml, 119 mmol) a la reacción a través del embudo adicional a una velocidad de 0,17 ml/minuto.

10 6. Después de que se completó la adición de peróxido de hidrógeno, se añadieron 5 ml adicionales de agua desionizada a la reacción a través del embudo de adición, y la solución de reacción se dejó agitar (500 rpm) a 22°C y el progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de agitar durante 20 horas, aproximadamente 15-20% de la oripavina estaba todavía presente en la mezcla de reacción, sobre la base del % de área de HPLC..

15 7. La mezcla de reacción se calentó a 30°C y un 1,5 ml adicionales (17 mmol) de peróxido de hidrógeno se añadió a la reacción en una porción, para aumentar la conversión de oripavina (mayor de 99% de conversión, determinado por HPLC).

8. La mezcla de reacción se agitó (500 rpm) a 30°C durante unas 16 horas adicionales.

9. Se añadió ácido sulfúrico (0,35 ml, 6,3 mmol) en la reacción, y la solución se agitó (500 rpm) durante 10 minutos.

10. Se añadió metanol (60 ml) en la mezcla de reacción, y la tasa de agitación se redujo a 200 rpm.

20 11. La mezcla de reacción se enfrió a 15°C durante 2,5 horas. Después del enfriamiento, los sólidos precipitaron de la solución que forman una suspensión.

12. La suspensión resultante se agitó (200 rpm) a 15°C durante 1 hora adicional.

25 13. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman# 1, y los sólidos se recolectaron y se lavaron con metanol (2 x 60 ml). Una muestra de sólidos se analizó por el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12, y se demostró que contiene 14-hidroximorfinona con 349 ppm de 8-hidroxioximorfonona (sobre la base de porcentaje de área de HPLC).

30 14. Los sólidos se secaron bajo vacío en el embudo Buchner durante 30 minutos, antes de transferirse a un horno de secado y se secaron al vacío a un peso constante. Los sólidos contenían 18,09 g (26 mmol (calculado sin agua de cristalización), 51,5% de rendimiento) de sulfato de 14-hidroximorfinona como cristales amarillos finos, que contiene 349 ppm de 8-hidroxioximorfonona (sobre la base de porcentaje de área de HPLC en relación con 14-hidroximorfinona).

15. Para ver si se puede aumentar el rendimiento, el filtrado y los lavados de metanol retornaron al recipiente con camisa y se añadió éter ter-butil-metilico (60 ml) a la mezcla. Después de la adición del ter-butil metil éter, los sólidos se precipitaron de la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 200 rpm y se calentó a 55 °C.

35 16. Después de que los sólidos se habían disuelto completamente, la solución se enfrió gradualmente a 20°C durante 3 horas. La mezcla se agitó (200 rpm) a 20°C durante 48 horas adicionales. Después del enfriamiento y agitación, precipitaron los sólidos.

40 17. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner, con papel filtro Whatman# 2, se lavó con ter-butil metil éter (60 ml) y se secaron al vacío en el embudo Buchner durante 30 minutos, antes de transferirse a un horno de secado y se secaron al vacío a un peso constante. Los sólidos contenían 5,60 g (8 mmol (calculado sin agua de cristalización), 15,8% de rendimiento) de sulfato de 14-hidroximorfinona como cristales dorados. La composición de cristales dorados fue sustancialmente igual que la composición de cristales amarillo aislados inicialmente, excepto que contenía 2051 ppm, sobre la base de porcentaje de área de HPLC, de 8-hidroxioximorfonona.

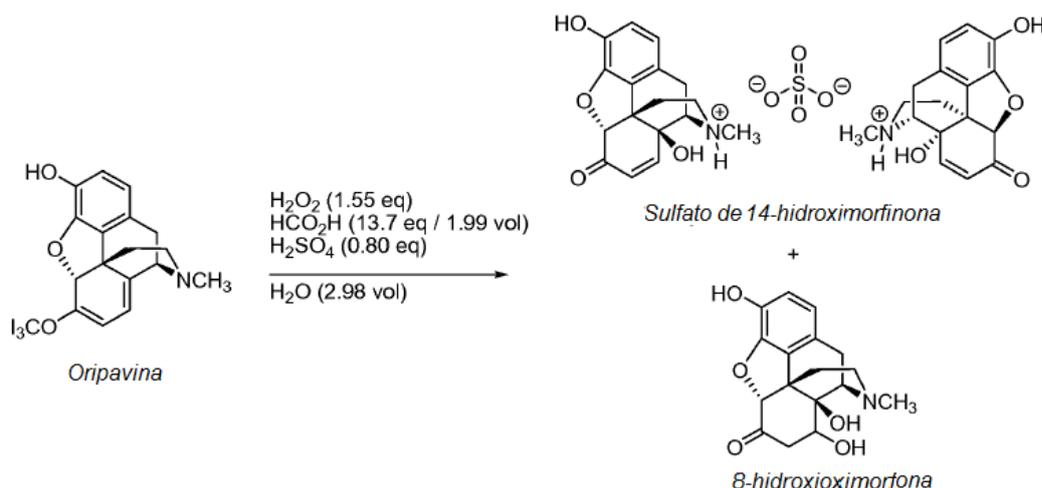
45 Se usaron aproximadamente 7,4 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 13,9. Se observó la precipitación en la etapa 11.



secado y se secaron al vacío a un peso constante a 80°C durante 16 horas. Los sólidos contenían 7,89 g (26,2 mmol, 76% de rendimiento) de oximorfona (base) como un polvo cristalino blanco, 52 ppm de 8-hidroxioximorfona y 41 ppm de 14-hidroximorfina, sobre la base del procedimiento de HPLC del Ejemplo 12.

- 5 Aproximadamente 7,4 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina se usaron en el ejemplo 5, es decir durante la oxidación. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1:13,9 durante la oxidación.

Ejemplo 7: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfina



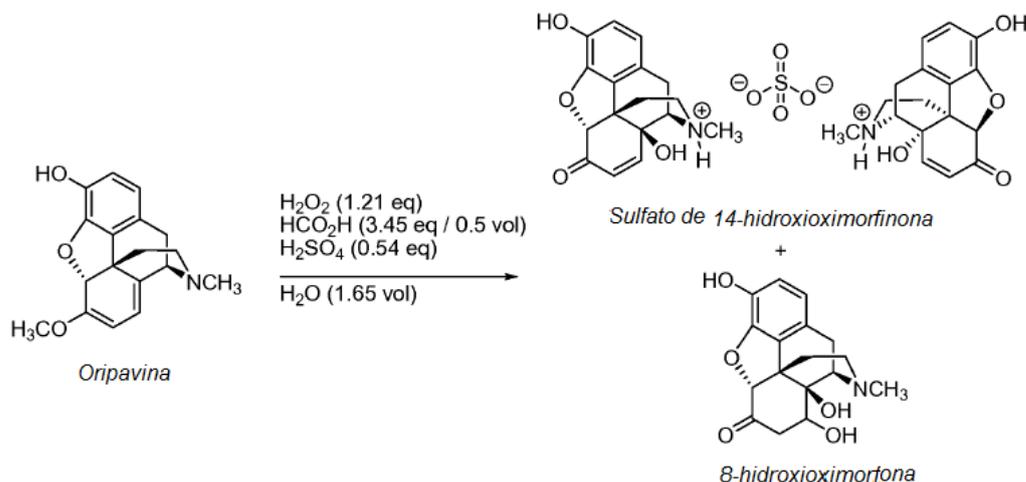
Se preparó sulfato de 14-hidroximorfina de la siguiente manera:

- 10 1. En un recipiente de reacción de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, agitador superior y condensador de reflujo, oripavina (3,02 g, 10,2 mmol) se cargó como una suspensión en agua desionizada (9 ml).
2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras que se mantiene una temperatura interna de 20°C.
3. En una reacción se añadió ácido fórmico 88% (6 ml, 139,9 mmol), y los sólidos se disolvieron fácilmente en solución. Durante la adición de ácido fórmico, temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30°C.
- 15 4. Después de que la temperatura de solución se había enfriado a 20°C se añadieron peróxido de hidrógeno 35% (1,06 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,45 ml, 8,15 mmol) a la reacción.
5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20°C durante 16 horas.
6. La agitación de la mezcla se redujo a 75 rpm y la mezcla se enfrió a 0°C durante 1 hora. Los sólidos comenzaron a precipitar de la solución después de la temperatura de la mezcla alcanzó 15°C.
- 20 7. La mezcla se agitó durante 1 hora adicional a 0°C. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman #1, y los sólidos se filtraron se lavaron en ter-butyl metil éter (3 x 15 ml).
8. Los sólidos adicionales precipitaron del filtrado después de los lavados con ter-butyl metil éter se combinaron con el filtrado. Estos sólidos también se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman # 1.
9. Los dos lotes de sólidos se secaron por separado al vacío en el embudo Buchner durante 1 hora.
- 25 10. Los sólidos también se secaron en un horno de vacío a 80°C durante 16 horas.
11. Aislado: 0,09 g de sólido (sulfato de 14-hidroximorfina) de la primera filtración con una relación del área del pico HPLC de 14-hidroximorfina: 8-hidroxioximorfona igual a 6,340,697 : 312 (49,2 ppm de 8-hidroxioximorfona), sobre la base del procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. La cromatografía de escala automática de la muestra se ilustra en la Figura 3.
- 30 12. Aislado: 2,33 g de sólido de la segunda filtración con una relación del área del pico HPLC de 14-hidroximorfina : 8-hidroxioximorfona igual a 5.672.733 : 1,561 (275 ppm 8-hidroxioximorfona, sobre la base de porcentaje de área de HPLC), sobre la base del procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. La cromatografía de escala automática de la muestra se ilustra en la Figura 4.

Se usaron aproximadamente 14,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en este

ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 17,1. Se observó la precipitación en la etapa 6.

Ejemplo 8: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfinona



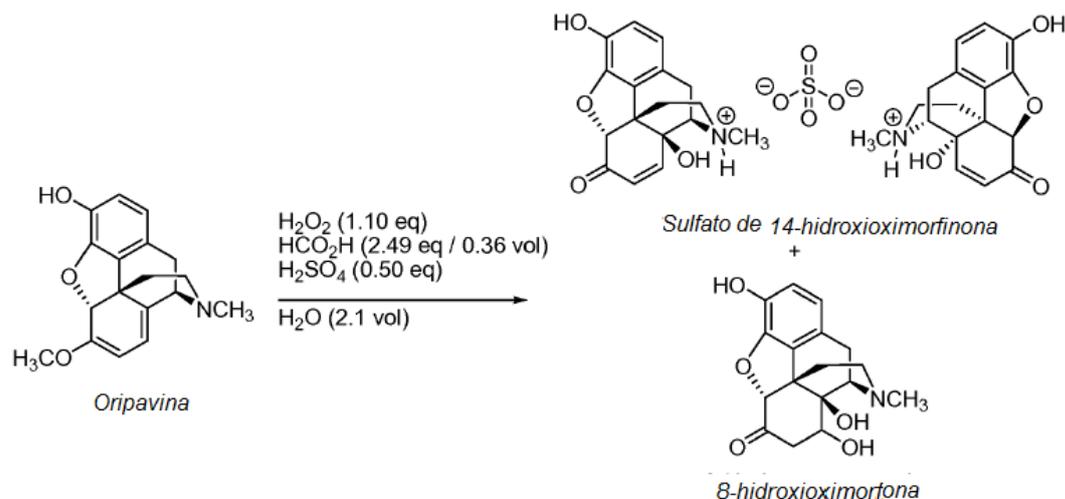
- 5 El sulfato de 14-hidroximorfinona se preparó de la siguiente manera:
1. En un recipiente con camisa de 100 ml con una sonda de temperatura, agitador superior y un embudo de adición, oripavina (20,0 g, 67,4 mmol) se cargó como una suspensión en agua desionizada (30 ml).
  2. La temperatura de camisa para el recipiente se ajustó a 20°C y la suspensión se agitó a 300 rpm.
  3. Ácido fórmico 88% (10 ml, 232 mmol) se añadió en la mezcla de reacción. Los sólidos se disolvieron fácilmente en solución después de esta adición. Durante la adición de ácido fórmico, temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30°C.
  4. Se añadió ácido sulfúrico (2,0 ml, 36 mmol) a la solución, y la solución se agitó a 300 rpm.
  5. Después de que la temperatura de solución se enfrió por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno 35% (7,00 ml, 81,4 mmol) a la reacción durante 15 minutos, usando el embudo de adición.
  6. Después de que se completó la adición de peróxido, se añadieron 3 ml de agua desionizada adicionales a la reacción a través del embudo de adición.
  7. La solución de reacción se dejó agitar (300 rpm) a 20°C durante 20 minutos.
  8. La reacción posteriormente se calentó a 30°C y se mantuvo a 30°C, mientras que se agita a 300 rpm durante 8 horas.
  9. La mezcla de reacción luego se enfrió a 20°C durante 2 horas y se agitó (300 rpm) durante 8 horas adicionales a esta temperatura. Los sólidos precipitaron de la solución durante el enfriamiento de 30°C a 20°C.
  10. La suspensión resultante se trató con 20 ml de metanol y la suspensión se agitó a 20°C durante 30 minutos.
  11. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman #1, y los sólidos se lavaron con metanol (2 x 20 ml).
  12. Los sólidos se secaron bajo vacío en el embudo Buchner durante 1 hora, antes de transferirse a un horno de secado y se secaron al vacío a 80°C durante 16 horas.
  13. 7,19 g de sulfato de 14-hidroximorfinona sólida (26 mmol (calculado sin agua de cristalización) (73,2% de rendimiento)) se aisló como cristales blanco-amarillo finos y se analizó mediante el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. El análisis mostró una relación de área de HPLC de 14-hidroximorfinona:8-hidroxioximorftona de 8,873,042 : 623. En otras palabras, la composición comprendía 97,88 % 14-hidroximorfinona (sobre la base de porcentaje de área de HPLC) y 70 ppm de 8-hidroxioximorftona (sobre la base de porcentaje de área de HPLC). La cromatografía de escala automática y los resultados del pico de este análisis se ilustran en la Figura 5.

Se usaron aproximadamente 4,66 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en este

ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 6,4. Se observó precipitación en la etapa 9.

- 5 En comparación con el ejemplo previo (Ejemplo 7), se usó menos ácido total (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (4,66 equivalentes versus 14,5 equivalentes), se usó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1: 6,4 versus 1: 17,1) y las condiciones de la presente reacción produjeron mejor rendimiento (73,2% versus 67% sulfato de 14-hidroximorfinona).

Ejemplo 9: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfinona



El sulfato de 14-hidroximorfinona se preparó de la siguiente manera.

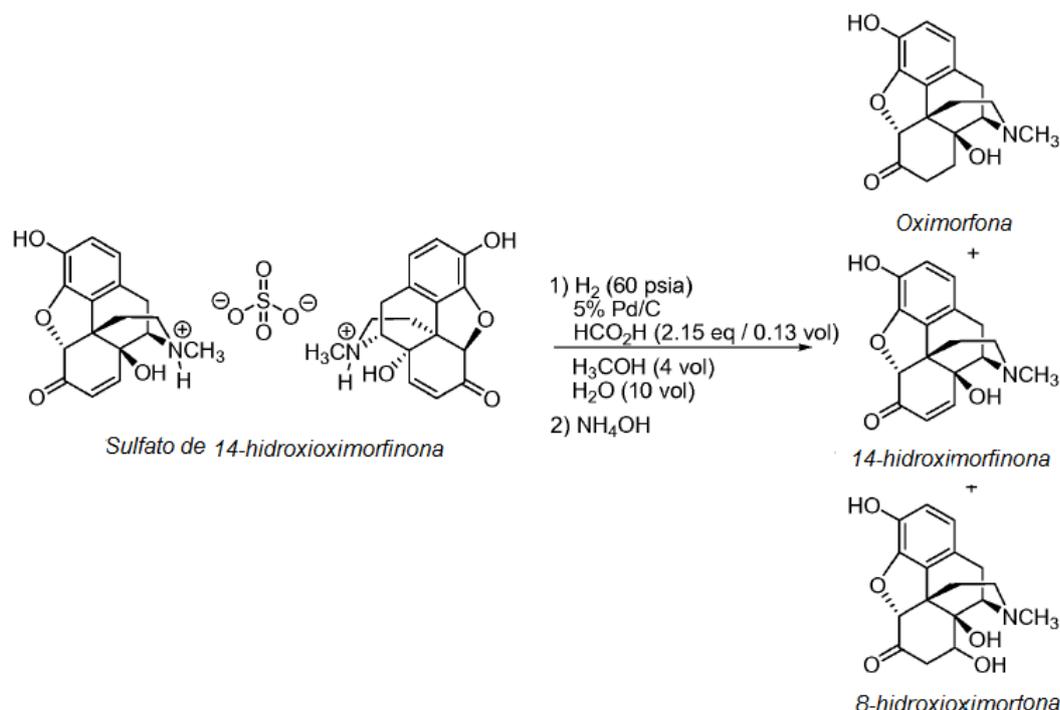
- 10 1. En un recipiente de reacción de 80 ml equipado con una sonda de temperatura y agitador magnético, oripavina (10,0 g, 33,7 mmol) se disolvió en desionizada (20 ml) y ácido fórmico 88% (3,60 ml, 84,0 mmol).
2. La solución se agitó (600 rpm) a 22°C durante 15 minutos.
3. Se añadió ácido sulfúrico (0,94 ml, 17 mmol) en la mezcla de reacción, y la solución se agitó a 600 rpm. Después de que la temperatura de solución se había enfriado por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno 35% (3,20 ml, 37,2 mmol) a la reacción en una porción.
- 15 4. Después de completar la adición de peróxido, se añadió 1 ml adicional de agua desionizada a la reacción. La solución de reacción se dejó agitar (600 rpm) a 22°C durante 60 minutos.
5. La reacción posteriormente se calentó a 30°C durante 20 minutos y se mantuvo a 30°C, mientras que se agita a 600 rpm durante 16 horas.
- 20 6. Los sólidos comenzaron a precipitar de la solución mientras que se agita a 30°C.
7. La mezcla de reacción luego se enfrió a 22°C.
8. La suspensión resultante se trató con 20 ml de metanol y la suspensión se agitó a 22°C durante 5 minutos.
9. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman #1, y los sólidos se lavaron con metanol (2 x 10 ml).
- 25 10. Los sólidos se secaron bajo vacío en el embudo Buchner durante 30 minutos, antes de transferirse a un horno de secado y se secaron al vacío a 80°C durante 16 horas.
- 30 11. 8,08 g (11,6 mmol (calculado sin agua de cristalización), 68,8% de rendimiento) de sulfato de 14-hidroximorfinona se aislaron como cristales amarillo-blanco finos. El análisis por el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12 mostró una relación del área de HPLC de 14-hidroximorfinona : 8-hidroximorfinona de 8,743,438 : 885. En otras palabras, la mezcla contenía 101 ppm 8-hidroximorfinona. La cromatografía de escala automática y los resultados de pico del análisis se ilustran en la Figura 6.

Se usaron aproximadamente 3 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en este

ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 5. Se observó precipitación en la etapa 6.

El sulfato de 14-hidroximorfinona resultante se usó material de partida en el posterior Ejemplo 10.

Ejemplo 10: Preparación de oximorфона a partir de sulfato de 14-hidroximorfinona



5

### Esquema 20

1. En un recipiente de hidrogenación de 300 ml equipado con una barra de agitación magnética, se cargaron sulfato de 14-hidroximorfinona obtenido en el Ejemplo 9 anterior (7,03 g, 10,1 mmol (calculado sin agua de cristalización)), agua desionizada (70 ml) y metanol (28 ml). La mayoría de sólidos disueltos en solución.
- 10 2. Ácido fórmico (0,935 ml, 21,8 mmol) y paladio en carbón 5% (0,053 g) se añadieron en la mezcla de reacción.
3. El recipiente se selló, agitó a 750 rpm y se calentó a 40°C.
4. La mezcla luego se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 5 horas.
5. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno, se ventiló e hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 1 hora adicional.
- 15 6. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno y se enfrió a 22°C durante 8 horas.
7. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro para eliminar el paladio en carbón y el filtrado se muestreó para el análisis de HPLC del Ejemplo 12. Los resultados mostraron que menos de 1% de 14-hidroximorfinona (base libre) permaneció (por % área HPLC).
- 20 8. El filtrado se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y sonda de pH. El pH de la solución fue 2,66.
9. Mientras que se agita a 200 rpm, la solución se alcalinizó mediante la adición de 5 ml de hidróxido de amonio 28%; los sólidos precipitados de la solución durante el hidróxido de amonio y el pH final de la mezcla fue 9,13.
10. La mezcla se dejó agitar (200 rpm) a 22°C durante unos 45 minutos adicionales.
- 25 11. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner con papel filtro Whatman# 2, y los sólidos se lavaron con agua (2 x 10 ml).
12. Los sólidos se secaron bajo vacío en el embudo Buchner durante 2 horas antes de transferirse a un horno de

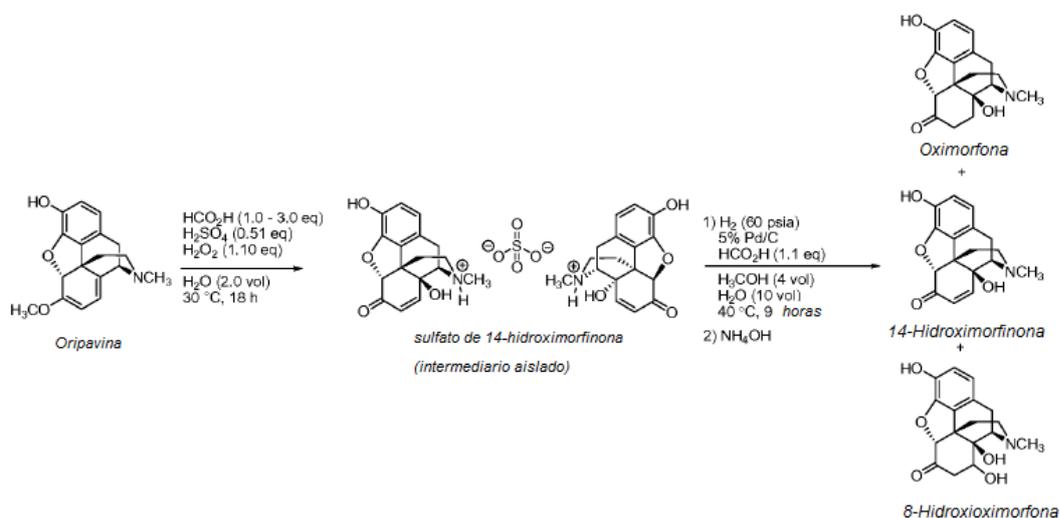
secado y se secaron al vacío a un peso constante.

13. Aislado: 4,58 g (15,2 mmol, 75% de rendimiento) de oximorfona (base) como un polvo cristalino blanco analizado por el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. La relación de área HPLC de oximorfona : 14-hidroximorfina : 8-hidroxioximorfona fue 39,612,808 : 231 (6 ppm) : 9,518 (240 ppm). En otras palabras, la composición contenía 98,54% de oximorfona base, 6 ppm de 14-hidroximorfina, y 240 ppm de 8-hidroxioximorfona, sobre la base de porcentaje de área de HPLC. La cromatografía de escala automática y los resultados de pico del análisis se ilustran en la Figura 7.

En general, se usaron aproximadamente 3,64 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en los Ejemplos 9 y 10.

- 10 Ejemplo 11: Comparación de diferentes cantidades de ácido fórmico para obtener sulfato de 4-hidroximorfina

Se llevaron a cabo cinco experimentos en los que la oripavina se convirtió en una base libre de oximorfona, por medio de un intermediario de sal de 14 -hidroximorfina aislado. Las reacciones implicadas en esta conversión se representan en el Esquema 21:



- 15 Esquema 21

- En estos 5 experimentos, se varió el contenido de ácido fórmico durante la etapa de oxidación (primera etapa del Esquema 21) de 1,0 a 3,0 equivalentes por oripavina (1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 equivalentes). El ácido sulfúrico se mantuvo constante a 0,51 equivalentes. Se aplicaron los procedimientos experimentales del Ejemplo 9 (condiciones de oxidación y aislamiento del sulfato) y el Ejemplo 10 (condiciones de hidrogenación, usando 1,1 eq en lugar de 2,13 eq de ácido fórmico, véase Esquema 21).

Las composiciones resultantes se analizaron por el método HPLC del Ejemplo 12. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Producto (relación del área del pico HPLC )

Cantidad de ácido fórmico durante la oxidación	8-Hidroxi-oximorfona	14-Hidroximorfina	Oximorfona
1,0 eq HCO <sub>2</sub> H	67 ppm	51 ppm	98,05 %
1,5 eq HCO <sub>2</sub> H	86 ppm	31 ppm	97,84 %
2,0 eq HCO <sub>2</sub> H	88 ppm	20 ppm	98,25 %
2,5 eq HCO <sub>2</sub> H	240 ppm	6 ppm	98,54 %

## ES 2 647 949 T3

3,0 eq HCO <sub>2</sub> H	213 ppm	25 ppm	98,41 %
---------------------------	---------	--------	---------

5 Los resultados muestran que el aislamiento del sulfato de 14-hidroximorfinona puede ofrecer ventajas en la reducción de las cantidades de 8-hidroxi-oximorfona y 14-hidroximorfinona formadas durante la conversión de oripavina a oximorfona, lo que mejora la eficiencia en volumen de la etapa de oxidación y que potencialmente reduce los costos de fabricación.

### Ejemplo 12: Método HPLC

Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Instrumento: Waters 2695 Sistema de HPLC con Detector de matriz de fotodiodo Waters 966

Columna: Waters XBridge C18 (150 x 3.0 mm; 3.5 μm)

10 Fase móvil:

Solución A: bicarbonato de amonio 10 mMol (pH = 10,2) en agua

Solución B: metanol

Caudal de flujo: 0,30 ml/min

Detección UV: 292 nm

15 Volumen de inyección: 10 μl de una solución de muestra de 1 mg/ml. Las muestras se prepararon mediante el pesado de 10 ± 0,5 mg de muestra y transferencia cuantitativa un matraz volumétrico de 10 ml. Los sólidos se disolvieron en una mezcla 80: 20 de ácido fosfórico 0,085% en agua: metanol.

Temperatura de la columna: 30° C

Tiempo de ejecución: 42 minutos

20 Condiciones de Gradiente (cambios lineales de concentración):

**Tabla 2**

Tiempo	Flujo	%A	%B
inicial	0,30	90,0	10,0
1,00	0,30	90,0	10,0
5,00	0,30	78,0	22,0
16,00	0,30	60,0	40,0
22,00	0,30	53,0	47,0
26,00	0,30	48,0	52,0
31,90	0,30	25,0	75,0
32,20	0,30	90,0	10,0
42,00	0,30	90,0	10,0

Un cromatograma HPLC representativo que muestra todos los picos relevantes se proporciona en la Fig. 8. Los componentes correspondientes a los picos se dan en la Tabla 3.

25 **Tabla 3**

Componentes	Abreviaturas del pico	Tiempo de retención	RRT
N-óxido de 14-Hidroximorfinona	N-óxido FHM	3,227	0,15

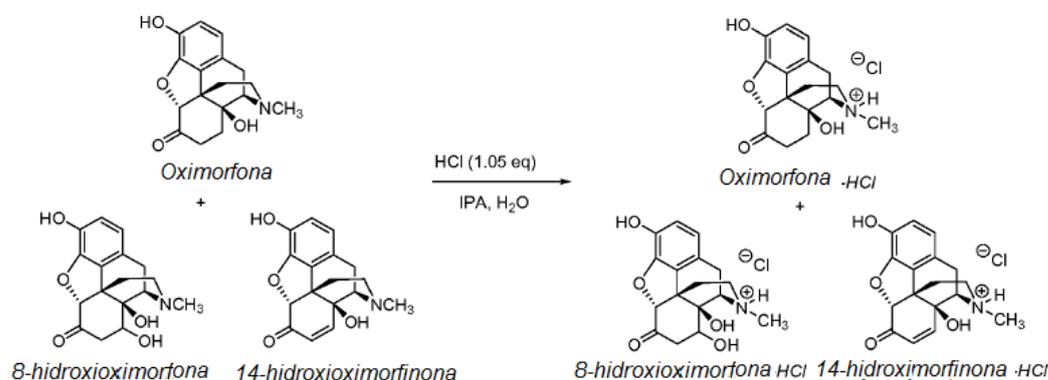
10-Hidroxioximorfona	10OH-OMN	10,767	0,50
8-Hidroxioximorfona	8OH-OMN	14,641	0,68
14-Hidroximorfinona	FHM	17,544	0,82
Hidromorfona	Hidromorfonq	19,120	0,89
Oximorfona	OMN	21,461	1,00
6β-oximorfol	6bOH-OMN	22,485	1,04
6α-oximorfol	6aOH-OMN	23,451	1,09
Oripavina	ORP	23,794	1,11
8,14-Dihidrooripavina	8,14-DHO	26,385	1,23
Oxicodona	OXI	31,228	1,46

El tiempo de retención relativo (RRT) se calculó en relación con oximorfona.

Ejemplo 13: Preparación de hidrocloreto de oximorfona

5 Una composición que comprende 99,26% de hidrocloreto de oximorfona, 95 ppm de 14-hidroximorfinona hidrocloreto, y una cantidad de fórmula 8-hidroxihidrocloreto de oximorfona por debajo del límite de detección se preparó de la siguiente manera.

La reacción se muestra en el Esquema 22:



### Esquema 22

- 10 1. En un recipiente de reacción con camisa de 300 ml equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo, y agitador superior, se cargaron oximorfona (4,01 g, 12,5 mmol), agua desionizada (6 ml) e isopropanol (IPA; 45 ml). La oximorfona tuvo una composición que comprende 12 ppm de 14-hidroximorfinona, 98,36% de oximorfona y 132 ppm de 8-hidroxioximorfona, sobre la base del procedimiento de HPLC del Ejemplo 12.
2. La mezcla se agitó a 250 rpm y la camisa externa del recipiente se calentó a 75°C.
- 15 3. Cuando la temperatura interna de la mezcla había alcanzado 40°C, ácido clorhídrico 37% (1,08 ml, 13,2 mmol) se añadió al recipiente de reacción.
4. Cuando la temperatura interna de la mezcla había alcanzado 68°C, se añadieron cantidades adicionales de agua desionizada (2 ml) e isopropanol (5 ml) al recipiente de reacción.
- 20 5. La camisa externa del recipiente se calentó a 80°C. Cuando la temperatura interna de la mezcla alcanzó 72,3°C, todos los sólidos se disolvieron en la mezcla de reacción.
6. La mezcla se agitó a 250 rpm durante 30 minutos a una temperatura entre 72-73°C, y luego se enfrió gradualmente a 6°C, durante 8 horas. La mezcla luego se agitó durante 8 horas adicionales a 6°C.

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

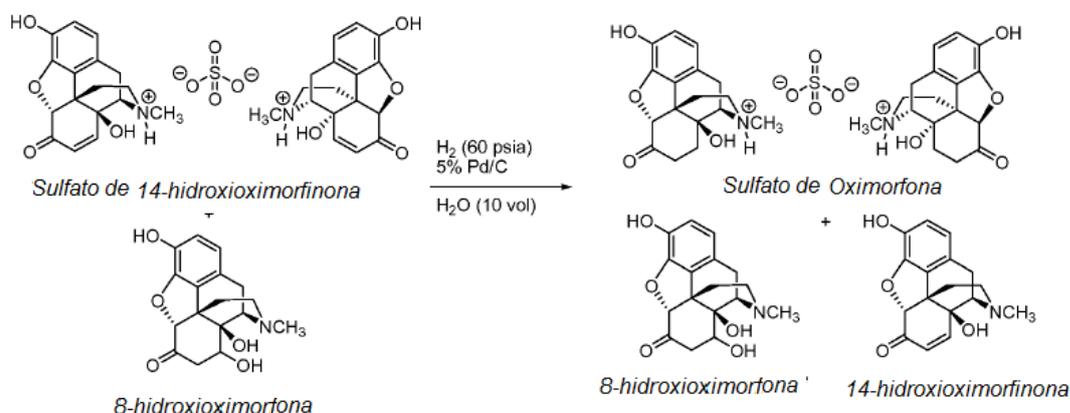
8. Los sólidos se secaron bajo vacío en el embudo Buchner durante 3 horas antes de transferirse a un horno de secado y se secaron al vacío a un peso constante. Los sólidos contenían 2,96 g (8,8 mmol, 69,9% de rendimiento) de hidrocloreto de oximorfona como cristales blanco finos, que contiene 95 ppm de hidrocloreto de 14-hidroximorfina (sobre la base de porcentaje de área de HPLC) y sin cantidad detectable de hidrocloreto de 8-hidroxioximorfona, sobre la base del procedimiento de HPLC del Ejemplo 12 (Tabla 4).

**Tabla 4**

	Material de partida	Oximorfona (sólido seco)	HCl Filtrado
oximorfona	98,36%	99,26%	95,81%
14-hidroximorfina	12 ppm	95 ppm	73 ppm
8-hidroxi-oximorfona	132 ppm	no detectable	368 ppm

- 10 El resultado muestra que se puede producir una composición de partida que comprende una base libre de oximorfón, 8-hidroxi-oximorfona y 14-hidromorfina, la 8-hidroxioximorfona está presente el 8-hidroxioximorfona en una cantidad de 12 ppm y la 14-hidroximorfina en una cantidad de 132 ppm, cuando se somete a tratamiento con ácido clorhídrico tal como se describe en el presente ejemplo, en una composición que comprende hidrocloreto de oximorfona y 14-hidroximorfina o una sal del mismo, la 14-hidroximorfina está presente en una cantidad de 95 ppm.
- 15

Ejemplo 14: Preparación de sulfato de oximorfona



1. En un recipiente de hidrogenación de 300 ml equipado con una barra de agitación magnética, se cargaron sulfato de 14-hidroximorfina (15,08 g, 21,64 mmol (calculado sin agua de cristalización)), agua desionizada (150 ml) y paladio en carbón 5% (0,121 g). Los sólidos se disolvieron parcialmente en solución. El sulfato de 14-hidroximorfina tenía una pureza de 98,42% y contenía 786 ppm de 8-hidroxioximorfona, sobre la base de porcentaje de área de HPLC usando el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12.
- 20
2. El recipiente se selló, agitó a 750 rpm y se calentó a 40°C.
3. La mezcla luego se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 6 horas.
- 25
4. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno y se enfrió a 22°C durante 8 horas.
5. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro para eliminar el paladio en carbón. El paladio sobre carbón filtrado se lavó con agua desionizada (50 ml) y la solución de lavado resultante se combinó con el filtrado. El filtrado combinado y la solución de lavado se muestrearon para análisis de HPLC por el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. Los resultados mostraron que permaneció menos de 10.000 ppm de 14-hidroximorfona (sobre la base del % de área de HPLC).
- 30
6. El filtrado combinado y la solución de lavado se transfirieron un recipiente con camisa equipado con un agitador superior y sonda de temperatura.

7. La solución se agitó a 100 rpm y se enfrió de temperatura ambiente a 0°C. Después de enfriar la solución por debajo de 5°C, se precipitaron sólidos de la solución. La mezcla se dejó agitar (100 rpm) a 0°C durante una noche.

8. A la suspensión se le añadió tetrahidrofurano (45 ml) y los sólidos se disolvieron en solución.

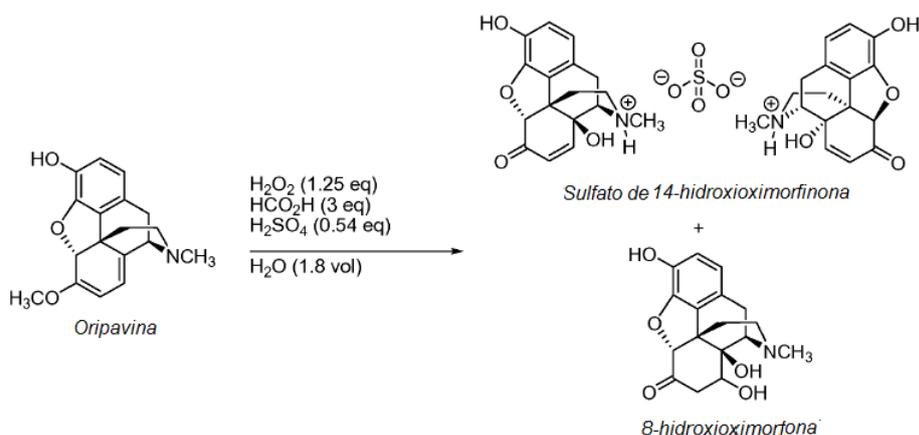
9. La solución se trató con ter-butil metil éter (125 ml) y se enfrió adicionalmente a -5 °C. Los sólidos precipitaron de la solución por debajo de 0°C. La suspensión se agitó a -5°C durante 2 horas.

10. Los sólidos se filtraron bajo vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman# 3.

12. Los sólidos se secaron bajo vacío en el embudo Buchner durante 1 hora, antes de transferirse a un horno de secado y se secaron al vacío a un peso constante.

13. Aislado: 6,98 g (9,96 mmol, 46% de rendimiento) de sulfato de oximorfona como un polvo cristalino blanco. El análisis de HPLC se realizó usando el procedimiento de HPLC del Ejemplo 12. La relación de área HPLC de oximorfona:14-hidroxiormifona:8-hidroxiormifona fue 5,348,916 : 566 (106 ppm) : 316 (59 ppm). En otras palabras, la composición contenía 99,23% de oximorfona, 106 ppm de 14-hidroxiormifona, y 59 ppm de 8-hidroxiormifona, sobre la base de porcentaje de área de HPLC.

Ejemplo 15: Preparación de sulfato de 14-hidroxiormifona



15 El sulfato de 14-hidroxiormifona se preparó de la siguiente manera:

1. En un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con a sonda de temperatura y barra agitadora magnética, la oripavina (10,0 g; 33,6 mmol) se disolvió en agua desionizada (18 ml) y ácido fórmico 98% (3,88 ml, 101 mmol). La solución se calentó a 25°C. La solución se agitó (500 rpm) a 21°C durante 5 minutos.

20 2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96%, 1,01 ml, 18,2 mmol). La temperatura subió a 35°C. La mezcla se agitó (500 rpm) a 21°C durante 20 min.

3. Se añadió peróxido de hidrógeno (35% en peso en H<sub>2</sub>O, 3,61 ml, 42,16 mmol) y la solución se agitó (500 rpm) durante 30 minutos a temperatura ambiente.

25 4. La mezcla posteriormente se calentó a 35°C durante 5 minutos y se mantuvo a 35°C y se agitó (500 rpm) durante 48 horas. Los sólidos comenzaron a precipitar durante la agitación después de 10 horas.

5. A la suspensión resultante se añadió 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. La temperatura disminuyó de 35°C a 26°C durante este tiempo. La suspensión resultante se enfrió a 4°C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.

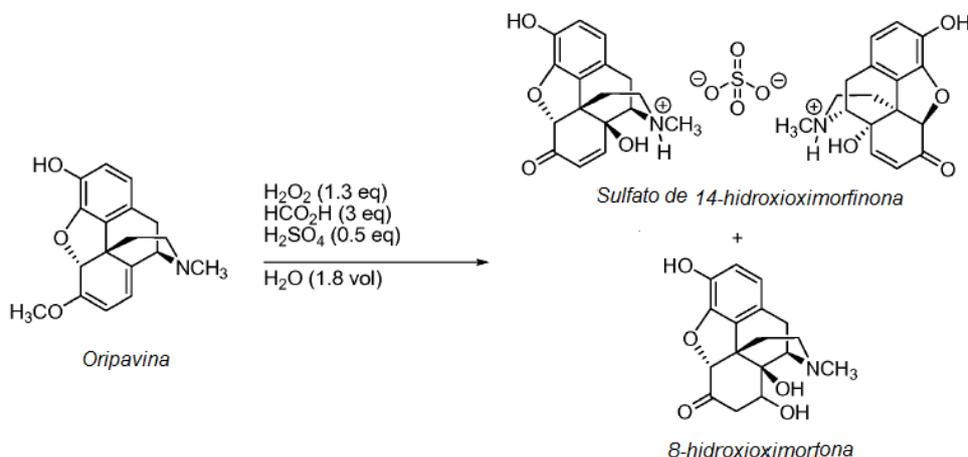
30 6. Filtración, lavado con agua: 2-butanol (1: 2, 12 ml) y el secado al vacío completo proporcionó sulfato de 14-hidroxiormifona (10,5 g, 15,1 mmol (calculado sin agua de cristalización) 90% de rendimiento). No se detectó oripavina o 8-hidroxiormifona por HPLC.

Se usaron aproximadamente 3,54 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 5,5. Se observó precipitación en la etapa 4.

35 En comparación con los ejemplos previos (Ejemplos 7 y 8), se uso menos ácido total (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (3,54 equivalentes versus 14,5 equivalentes y 4,66 equivalentes), más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1: 5,5 versus 1: 17,1 y 1: 6,4), y las condiciones de la presente reacción produjo un mejor rendimiento (90% versus

67% y 73,2% de sulfato de 14-hidroximorfinona).

## Ejemplo 16: Preparación de sulfato de 14-hidroxiormifinona



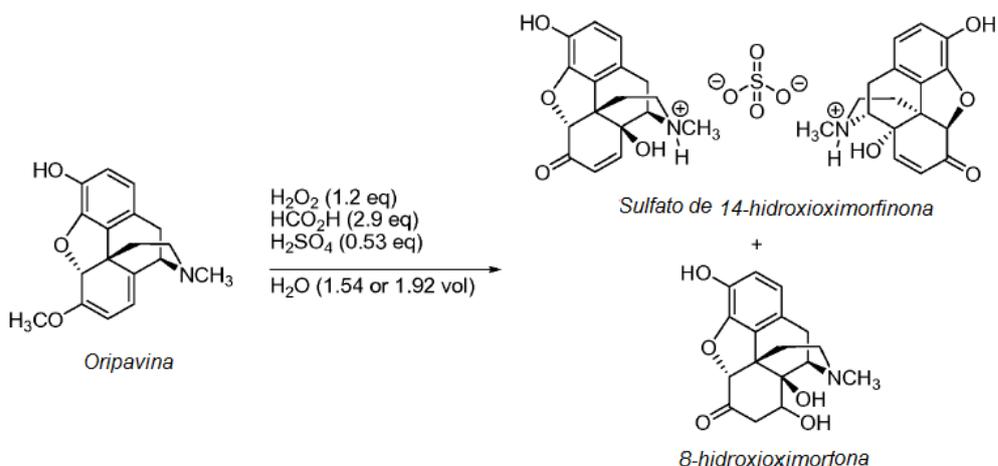
El sulfato de 14-hidroxiormifinona se preparó de la siguiente manera:

- 5 1. En un matraz multi-boca equipado con una barra de agitación magnética y sonda de temperatura, la oripavina (9,96 g, 33,5 mmol) se disolvió en agua desionizada (18 ml) y ácido fórmico 98% (3,88 ml, 101 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente.
2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96%, 0,92 ml, 16,8 mmol) y la mezcla agitó a 450 rpm durante 10 minutos. Después de la adición del ácido sulfúrico, la mezcla se calentó a más de 30°C, luego se enfrió de nuevo
- 10 3. Cuando la temperatura de la solución había caído por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno (35% en peso de H<sub>2</sub>O, 3,8 ml, 44 mmol) y la solución se agitó a 450 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente.
4. La mezcla luego se agitó a 35°C a temperatura interna durante 48 horas.
5. A la mezcla caliente se añadió 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 min. La suspensión resultante se enfrió a 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.
- 15 6. Filtración, lavado con agua: 2-butanol (1: 2, 12 ml) y un secado al vacío completo proporcionó sulfato de 14-hidroxiormifinona (9,94 g, 14,3 mmol (calculado sin agua de cristalización) 85,4% de rendimiento). No se detectó oripavina u 8-hidroxiormifinona por HPLC.

Se usaron aproximadamente 3,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1: 6.

- 20 En este ejemplo, se usaron 0,5 equivalentes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Como en el Ejemplo 15 (donde se usaron 0,55 equivalentes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), en comparación con los ejemplos previos (Ejemplos 7 y 8), se usó menos ácido total (ácido fórmico plus ácido sulfúrico) (3,5 equivalentes versus 14,5 equivalentes y 4,66 equivalentes), se usó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1: 6 versus 1: 17,1 y 1: 6,4), y las condiciones de la presente reacción produjeron mejor rendimiento (85,4% versus 67% y 73,2% de sulfato de 14-hidroxiormifinona).

## Ejemplo 17: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfina

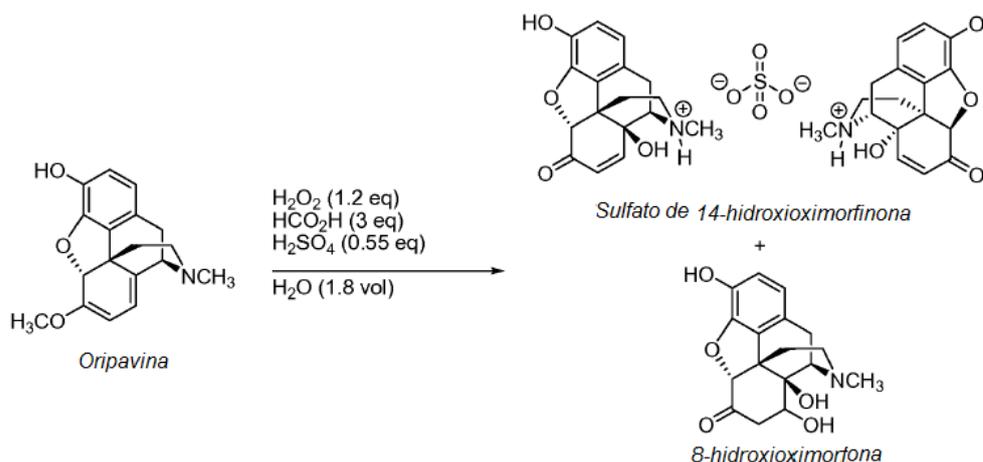


El sulfato de 14-hidroximorfina se preparó usando dos cantidades diferentes de agua de la siguiente manera:

- 5 1. En un matraz multi-boca equipado con una barra de agitación magnética y sonda de temperatura, la oripavina (10,4 g, 35,0 mmol) se disolvió en agua desionizada (16 o 20 ml, respectivamente) y ácido fórmico 98% (3,88 ml, 101 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente.
2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96%, 0,92 ml, 16,8 mmol) y la mezcla agitó a 500 rpm durante 20 minutos. Después de la adición del ácido sulfúrico, la mezcla se calentó a más de 30°C, luego se enfrió de nuevo
- 10 3. Cuando la temperatura de la solución había caído por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno (35% en peso de H<sub>2</sub>O, 3,62 ml, 42 mmol) y la solución se agitó a 500 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente.
4. La mezcla luego se agitó (750 rpm) a 35°C temperatura interna durante 48 horas.
5. A la mezcla caliente se añadió 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 min. La suspensión resultante se enfrió a 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.
- 15 6. Filtración, lavado con agua: 2-butanol (1 : 2, 12 ml) y secado completo al vacío proporcionaron sulfato de 14-hidroximorfina (9,90 g, 14,21 mmol (calculado sin agua de cristalización) 81,2% de rendimiento durante 16 ml agua; 10,14 g, 14,56 mmol (calculado sin agua de cristalización) 83,2% de rendimiento para 20 ml agua). No se detectó oripavina o 8-hidroxiormorfona por HPLC.

20 Este Ejemplo muestra las mismas ventajas que se señalaron en el Ejemplo 15. Por otra parte, se muestra que además de 1,8 ml agua por g oripavina como se usa en el Ejemplo 15, también pueden usar ventajosamente 1,5 y 1,9 ml de agua por g de oripavina.

## Ejemplo 18: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfina



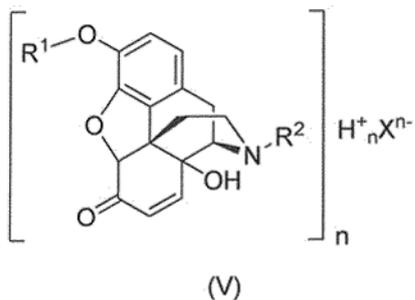
El sulfato de 14-hidroximorfinona se preparó de la siguiente manera:

1. En un matraz multi-boca equipado con una barra de agitación magnética y sonda de temperatura, la oripavina (10,04 g, 33,8 mmol) se disolvió en agua desionizada (18 ml) y ácido fórmico 98% (3,88 ml, 101 mmol). La solución resultante se agitó (500 rpm) a temperatura ambiente.
- 5 2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96%, 1,02 ml, 18,5 mmol) y la mezcla agitó durante aproximadamente 20 minutos. Después de la adición del ácido sulfúrico, la mezcla se calentó a más de 30°C, luego se enfrió de nuevo
3. Cuando la temperatura de la solución había caído por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno (35% en peso de H<sub>2</sub>O, 3,46 ml, 40,1 mmol, correspondiente a 1,2 eq.) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- 10 4. La mezcla luego se agitó a 35°C a temperatura interna durante 48 horas.
5. A la mezcla caliente se añadió 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 min. La suspensión resultante se enfrió a 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.
6. 2 horas.
- 15 6. Filtración, lavado con agua: 2-butanol (1 : 2, 12 ml) y secado completo al vacío proporcionaron sulfato de 14-hidroximorfinona (10,07 g, 14,5 mmol (calculado sin agua de cristalización) 85,8% de rendimiento). No se detectó oripavina o 8-hidroxioimorfonona por HPLC.

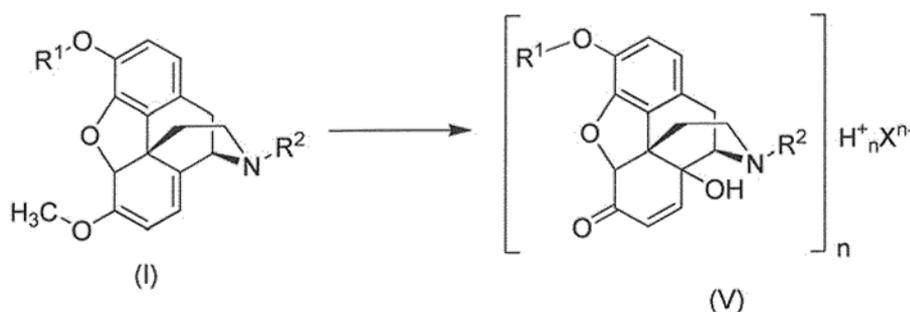
20 Como en el Ejemplo 15 (donde se usaron 1,25 equivalentes de peróxido de hidrógeno), en comparación con los ejemplos previos (Ejemplos 7 y 8), se usó menos ácido total (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (3,55 equivalentes versus 14,5 equivalentes y 4,66 equivalentes), se usó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1: 5,5 versus 1: 17,1 y 1: 6,4), y las condiciones de la presente reacción produjeron mejor rendimiento (85,8% versus 67% y 73,2% sulfato de 14-hidroximorfinona).

REIVINDICACIONES

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



a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato del mismo, el proceso que comprende:



5

(a) oxidar el compuesto de fórmula I;

(b) añadir un ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción antes y/o durante la reacción de oxidación, donde el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade en una cantidad de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I:

10

(c) precipitar el compuesto de fórmula V; y

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

donde.

15

$R^1$  es -H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), aralquilo, alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -SiR<sup>3</sup><sub>3</sub> cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CR<sup>4</sup><sub>2</sub>-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(halo), -CH(halo)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o un grupo protector de O;

$R^2$  es -H, -CH<sub>3</sub>, -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CN, o un grupo protector de N;

cada  $R^3$  se selecciona de modo independiente de arilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada  $R^4$  se selecciona de modo independiente de -H y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20

$R^5$  es -arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$X^{n-}$  es SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>;

n es 2 y

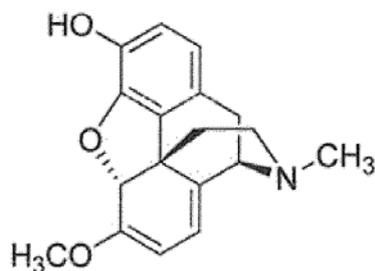
$H^+_nX^{n-}$  es H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde  $R^2$  es -CH<sub>3</sub> o -H.

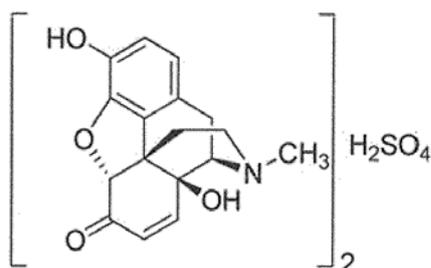
25

3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde  $R^1$  es H.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula I es



y el compuesto de fórmula V es

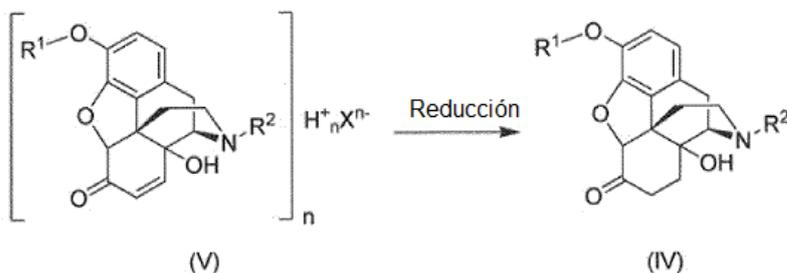


o un solvato del mismo.

- 5 5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el  $H_2SO_4$  se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 0,45 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto I de fórmula I en la etapa (b).
6. El proceso de la reivindicación 5, donde el  $H_2SO_4$  se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de aproximadamente 0,51 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I en la etapa (b).
- 10 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente  $30^\circ C$  a aproximadamente  $38^\circ C$ , con preferencia de aproximadamente  $32^\circ C$  a aproximadamente  $36^\circ C$ , con más preferencia de aproximadamente  $35^\circ C$  durante la reacción de oxidación.
- 15 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la precipitación se inicia y/o aumenta mediante la adición de un antisolvente, con preferencia un antisolvente seleccionado del grupo que consiste en ter-butil metil éter, dietil éter, hexano, alcohol ter-amílico, metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetileno, cloroformo, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, n-propanol, 1-butanol, ter-butanol, isobutanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, formiato de metilo, acetato de metilo, y cualquiera de las mezclas de dos o más de los siguientes, con más preferencia seleccionado del grupo que consiste en metanol, isopropanol, 2-butanol, ter-butil metil éter, tetrahidrofurano y cualquiera de sus mezclas, incluso con más preferencia seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, 2-butanol, y cualquiera de sus mezclas.
- 20 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la oxidación de la etapa (a) se realiza en presencia de un agente oxidante, donde el agente oxidante comprende o es al menos un perácido.
- 25 10. El proceso de la reivindicación 9, donde el al menos un perácido se selecciona del grupo que consiste en ácido per fórmico, ácido persulfúrico, y una combinación de estos.
11. El proceso de la reivindicación 9 o 10, donde el al menos un perácido se genera in situ en la mezcla de reacción de la etapa (a) de peróxido de hidrógeno y al menos un ácido,
- 30 12. El proceso de la reivindicación 11, donde el al menos un perácido es ácido per fórmico, que se genera in situ en la etapa (a) a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico o donde el al menos un perácido es una combinación de ácido per fórmico y ácido persulfúrico, que se genera in situ en la etapa (a) a partir de peróxido de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido fórmico.
- 35 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la cantidad total de ácido en la mezcla de reacción, que incluye el ácido  $H^+nX^{n-}$  y el al menos un ácido usado para generar el perácido, es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0 equivalentes molares del ácido total por equivalente molar del

compuesto de fórmula I, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

14. El proceso de la reivindicación 13, donde la cantidad total de ácido es
- 5 (i) de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I o
- (ii) De aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,5, con preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.
15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, donde la cantidad molar del ácido usado para generar el perecido es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I, y donde el ácido usado para generar el perecido es ácido fórmico.
- 10
16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la temperatura de precipitación está en un rango de aproximadamente 5°C a aproximadamente 22°C, y la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.
- 15
17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde
- el compuesto de fórmula (I) es oripavina o una sal o solvato del mismo, el agente de oxidación comprende o es ácido per fórmico formado de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico,
- 20 el ácido  $H^+_n X^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, y el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxi morfina o un solvato del mismo.
18. El proceso de la reivindicación 17, que se realiza mediante:
- (i) la formación de una solución o una suspensión que comprende, el compuesto de fórmula I, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 ml de agua por compuesto de fórmula I, y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar del compuesto de fórmula I,
- 25 (ii) la adición de aproximadamente 0,51 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar del compuesto de fórmula I a la solución o la suspensión,
- (iii) la adición de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, con preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, con más preferencia de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares o peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), luego se incuba la mezcla a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 38 °C, con preferencia de aproximadamente 32°C a aproximadamente 36 °C con más preferencia de aproximadamente 35 °C hasta que se complete la conversión, y
- 30 (iv) la precipitación del compuesto de fórmula V de la solución o suspensión resultante, con preferencia mediante la adición de un antidisolvente a la solución.
- 35
19. El proceso de la reivindicación 18, donde el antidisolvente es un alcohol o un éter, con preferencia metanol, isopropanol. 2-butanol, ter-butil metil éter y o tetrahidrofurano, con más preferencia isopropanol o 2-butanol.
20. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde el compuesto que tiene la fórmula V también se convierte en un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato del mismo
- 40

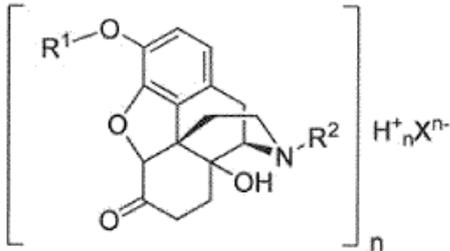


comprendiendo el proceso las siguientes etapas además de las etapas (a) a (d)

(c) proporcionar una solución o suspensión del compuesto que tiene fórmula V o un solvato del mismo aislado en la etapa (d):

5 (f) reducir el compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula IV, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

21. El proceso de la reivindicación 20 donde el compuesto de fórmula IV se prepara en la forma de su sal



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^{n-}$  se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un solvato del mismo.

22. El proceso de la reivindicación 20 o 21, donde

10 el compuesto de fórmula (I) es oripavina o una sal o solvato del mismo;

el agente de oxidación comprende o es ácido per fórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico,

el ácido  $H^+X^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, el compuesto que tiene fórmula V es sulfato de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo, y

15 el compuesto de fórmula IV es oximorфона o una sal o solvato del mismo,

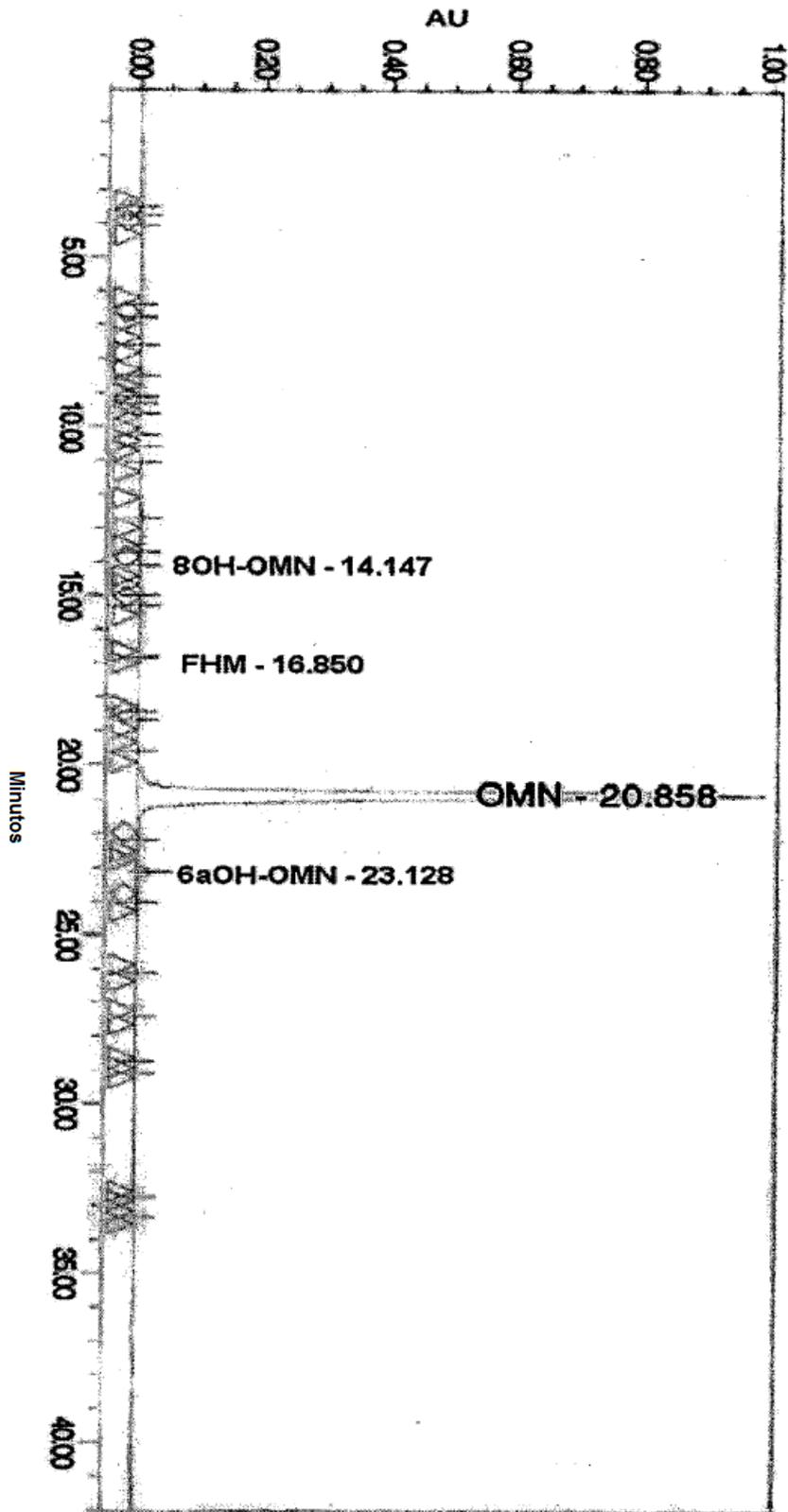


Fig. 1

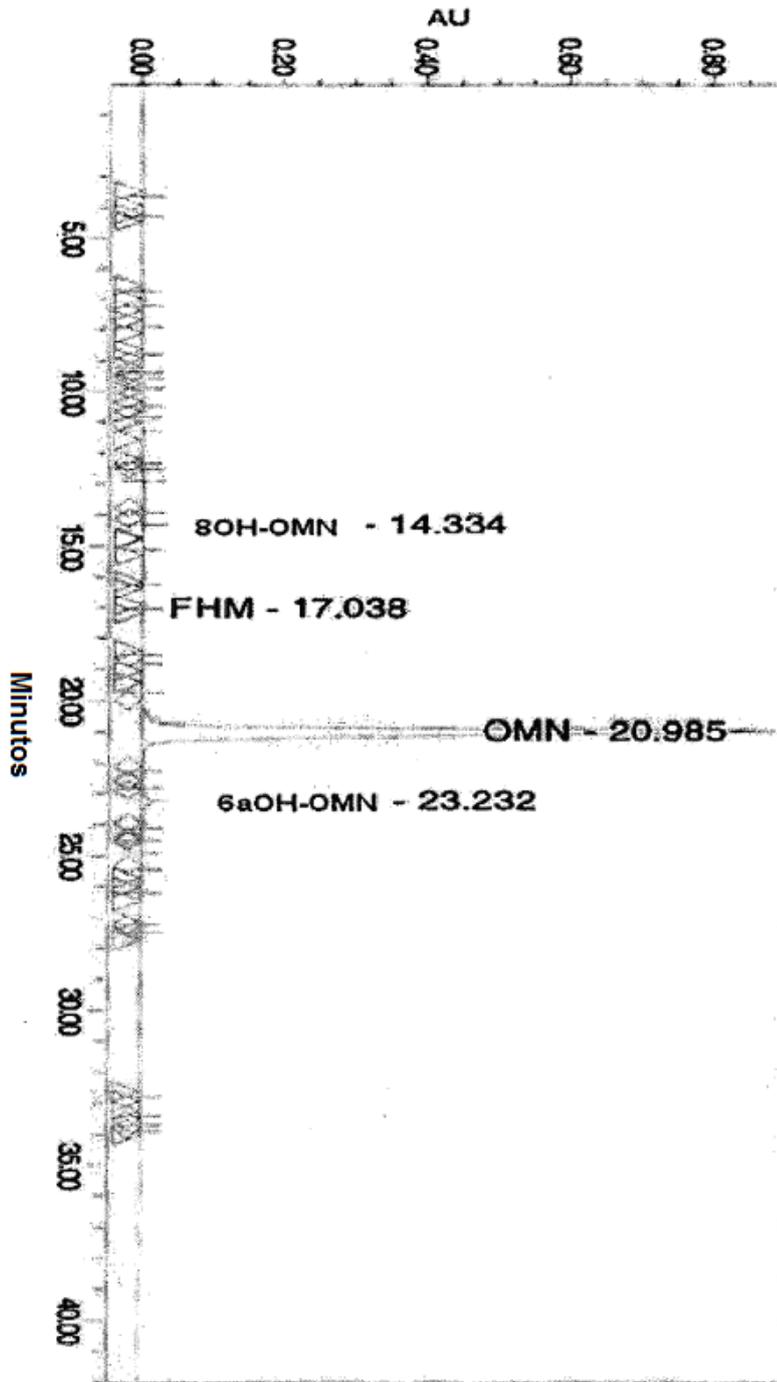


Fig. 2

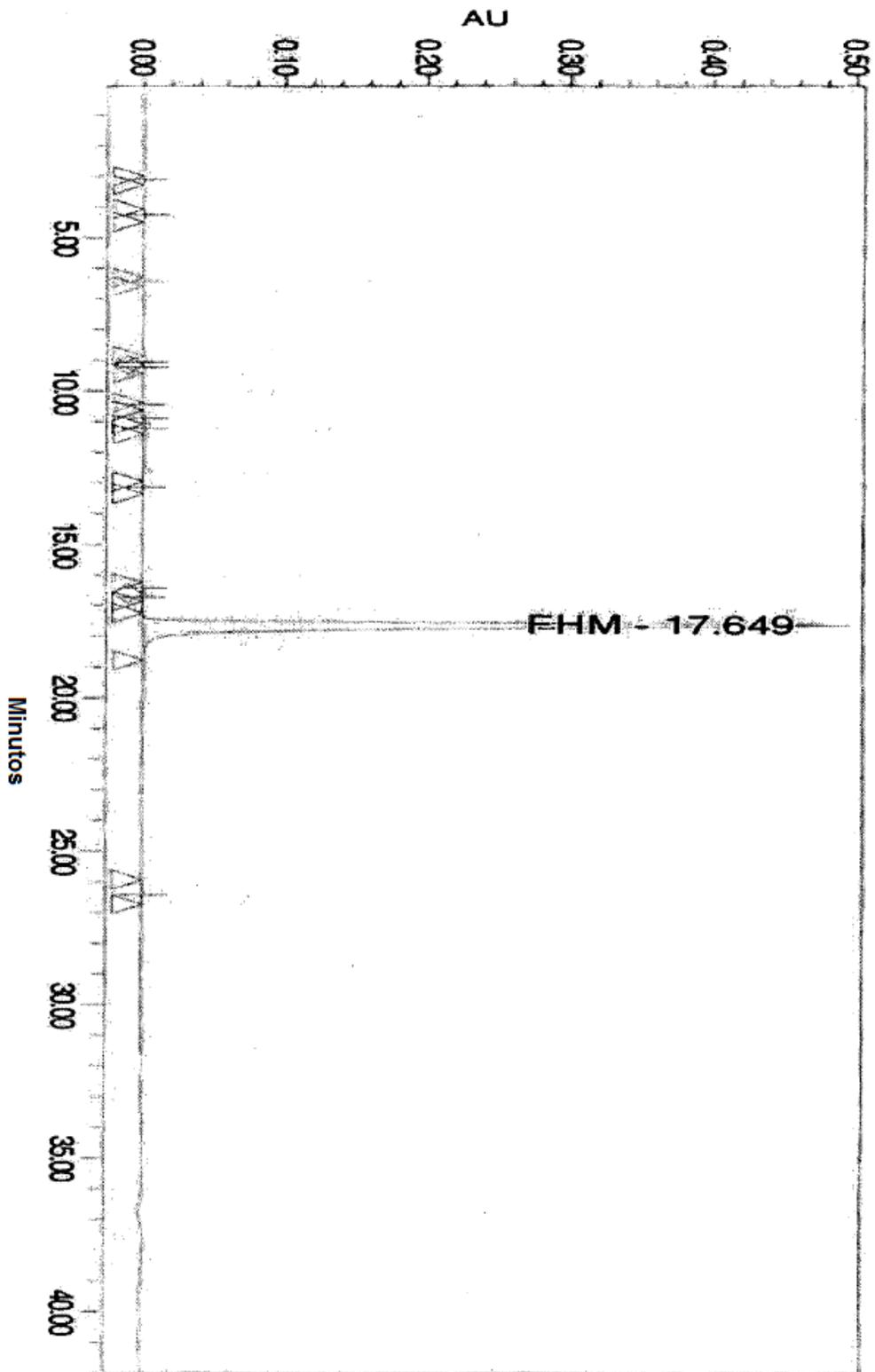


Fig. 3

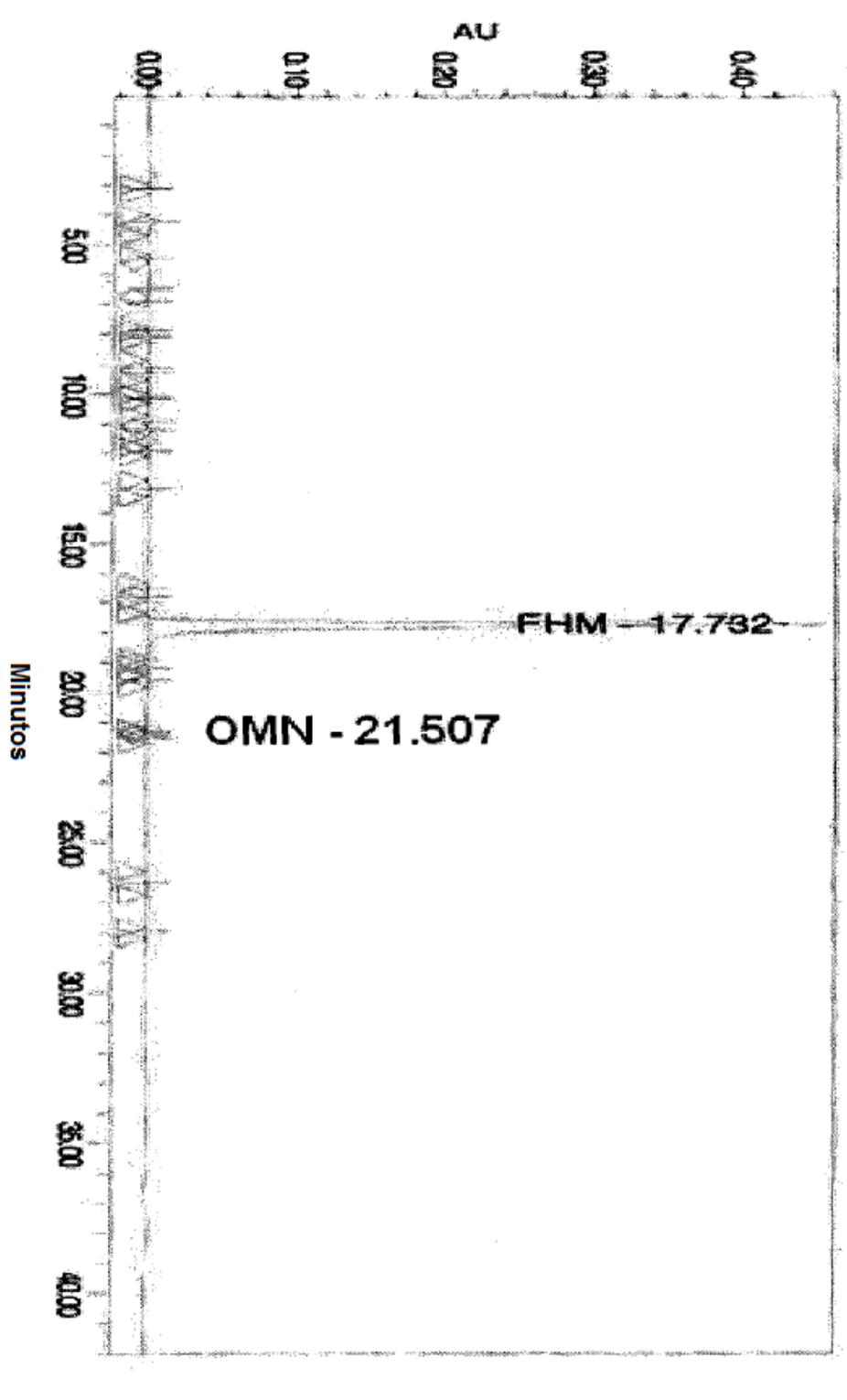


Fig. 4

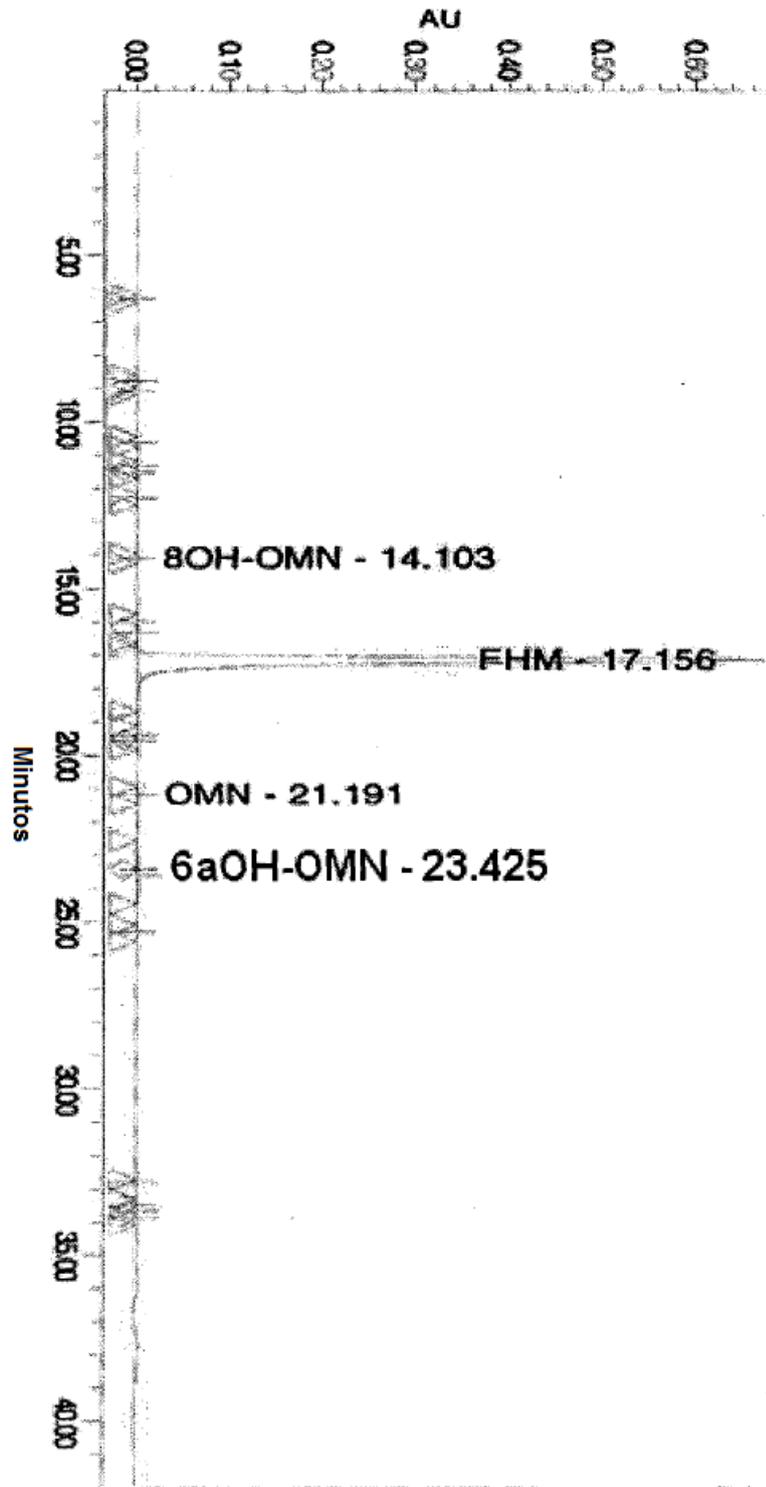


Fig. 5

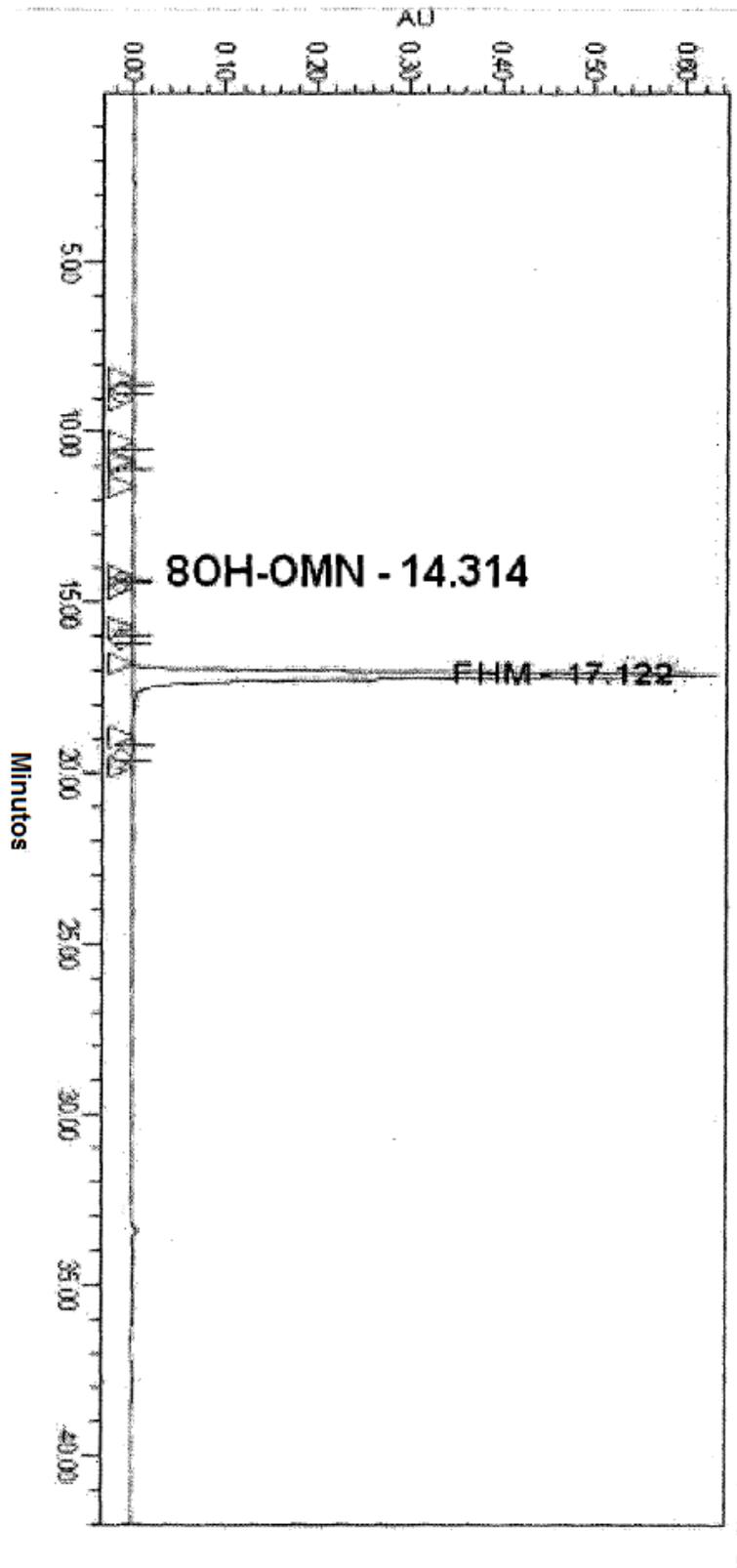


Fig. 6

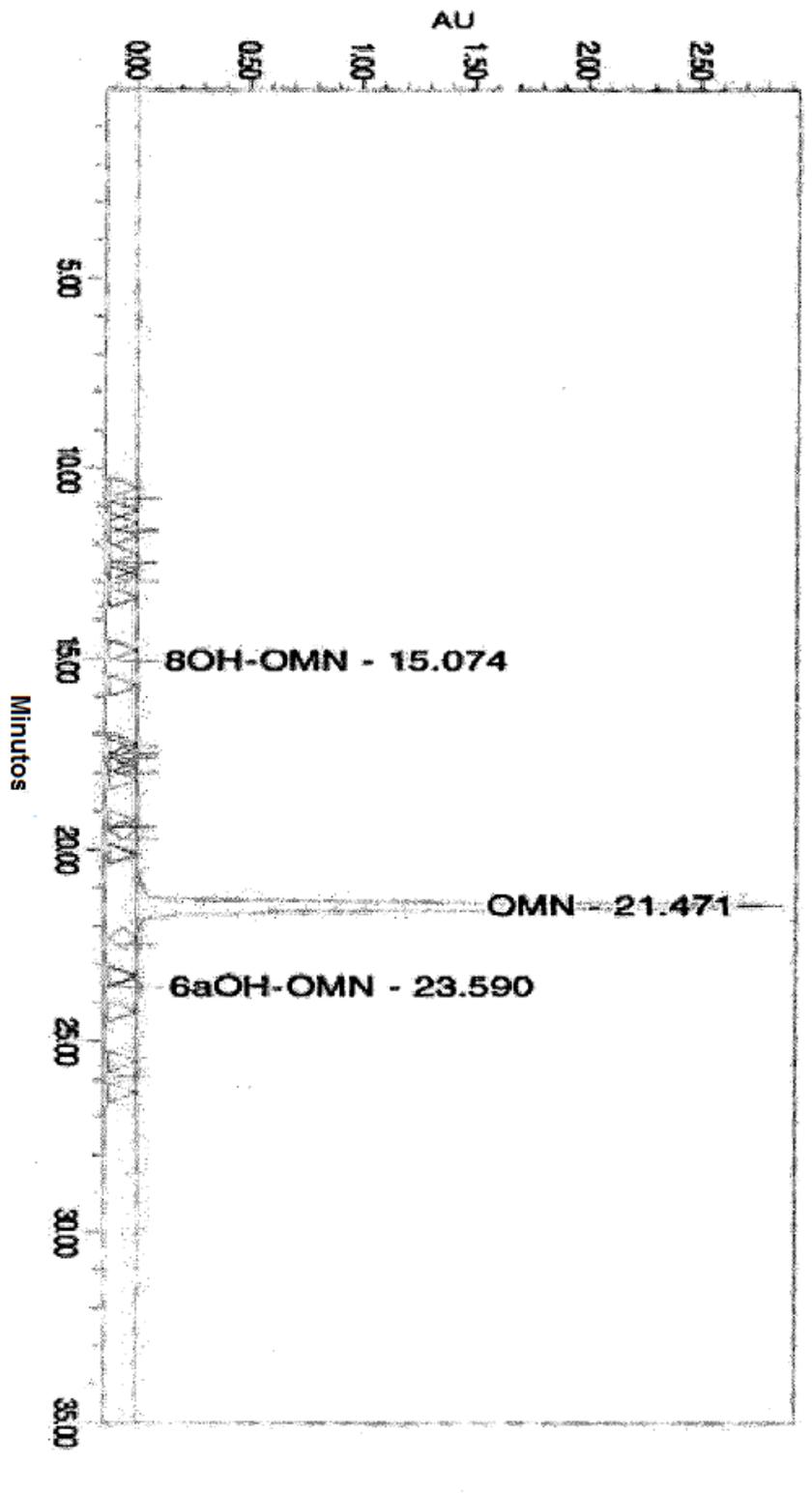


Fig. 7

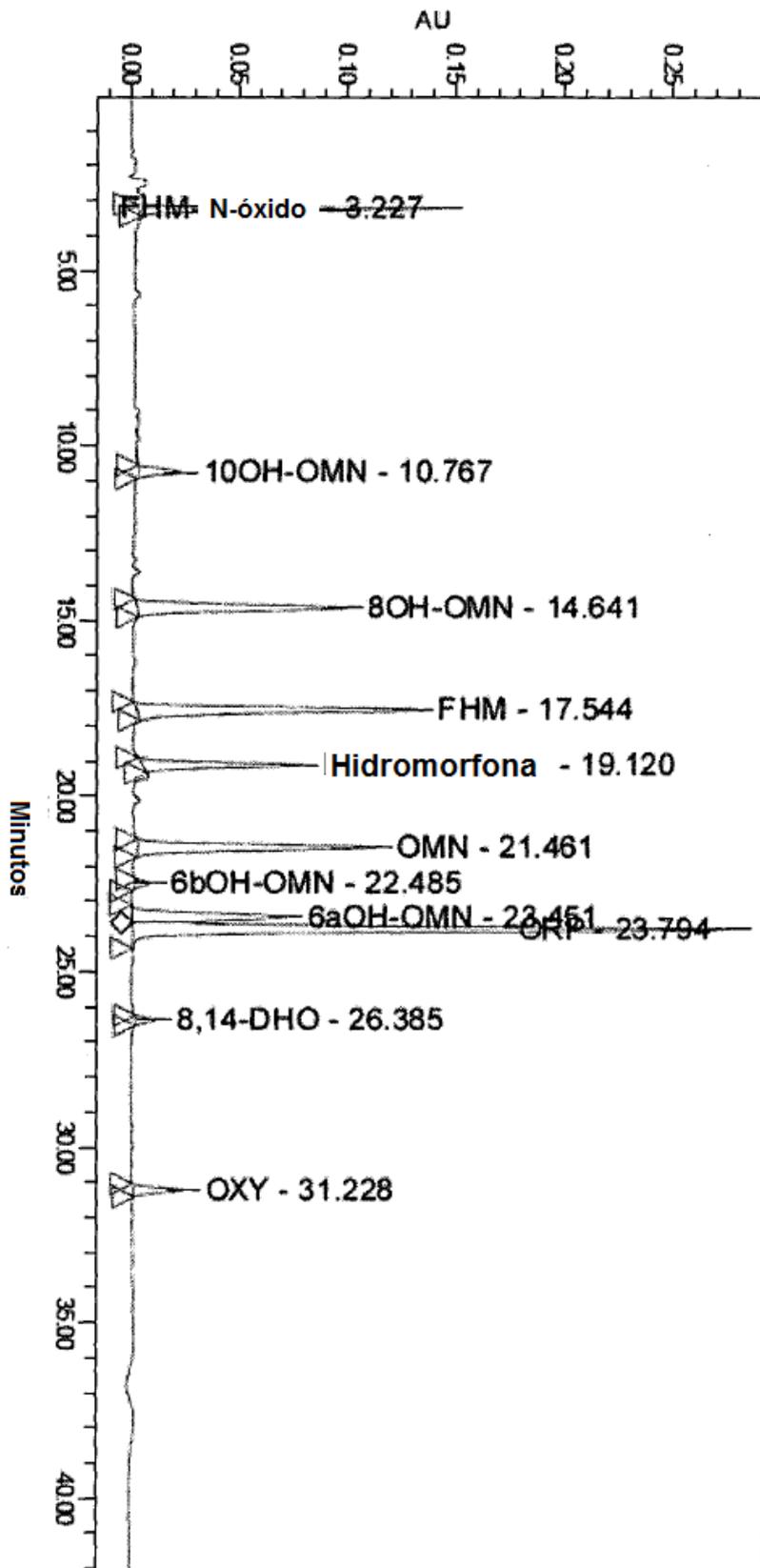


Fig. 8