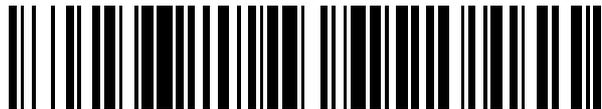


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 730**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2014** E 14150077 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018** EP 2813507

54 Título: **Proceso industrial para la preparación de buprenorfina y sus derivados**

30 Prioridad:

11.06.2013 IN 1988MU2013

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

12.02.2019

73 Titular/es:

**RUSAN PHARMA LIMITED (100.0%)
58-D, Government Industrial Estate Charkop,
Kandivali (West) Mumbai
400 067 Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**SAXENA, NAVIN SATYAPAL;
SAXENA, KUNAL y
SATA, KAUSHIK BABUBHAI**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 699 730 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 industrial para la preparación de buprenorfina y sus derivados

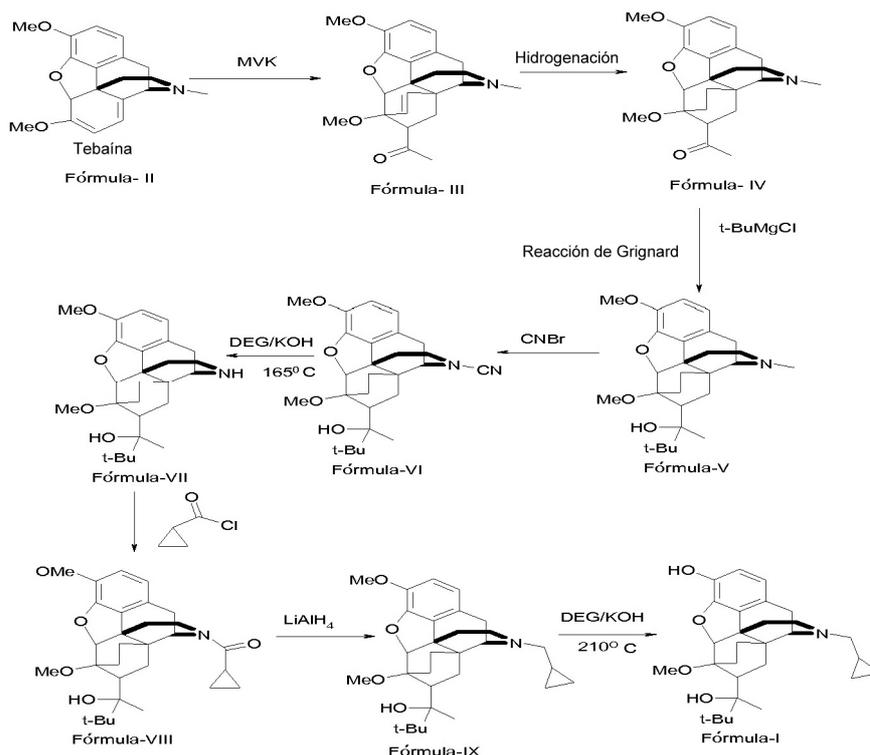
5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un proceso industrial eficaz para la preparación de 21-ciclopropil-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahydro-orphavina, es decir, buprenorfina de Fórmula I, con un alto rendimiento y pureza con mejor seguridad y normas ecológicas. La invención se refiere además a un proceso mejorado para la preparación de productos intermedios de la misma con un alto rendimiento y pureza.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La buprenorfina, conocida químicamente como 21-ciclopropil-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahydroorphavina, es un opiáceo semisintético usado como un potente analgésico y está indicado para el tratamiento del dolor moderado a grave y la dependencia de los opioides. El compuesto se notificó por primera vez por K. W. Bentley en el documento US 3.433.791. Esta patente notifica la semisíntesis de buprenorfina a partir de tebaína como se muestra en el Esquema 1.

20 Esquema 1:

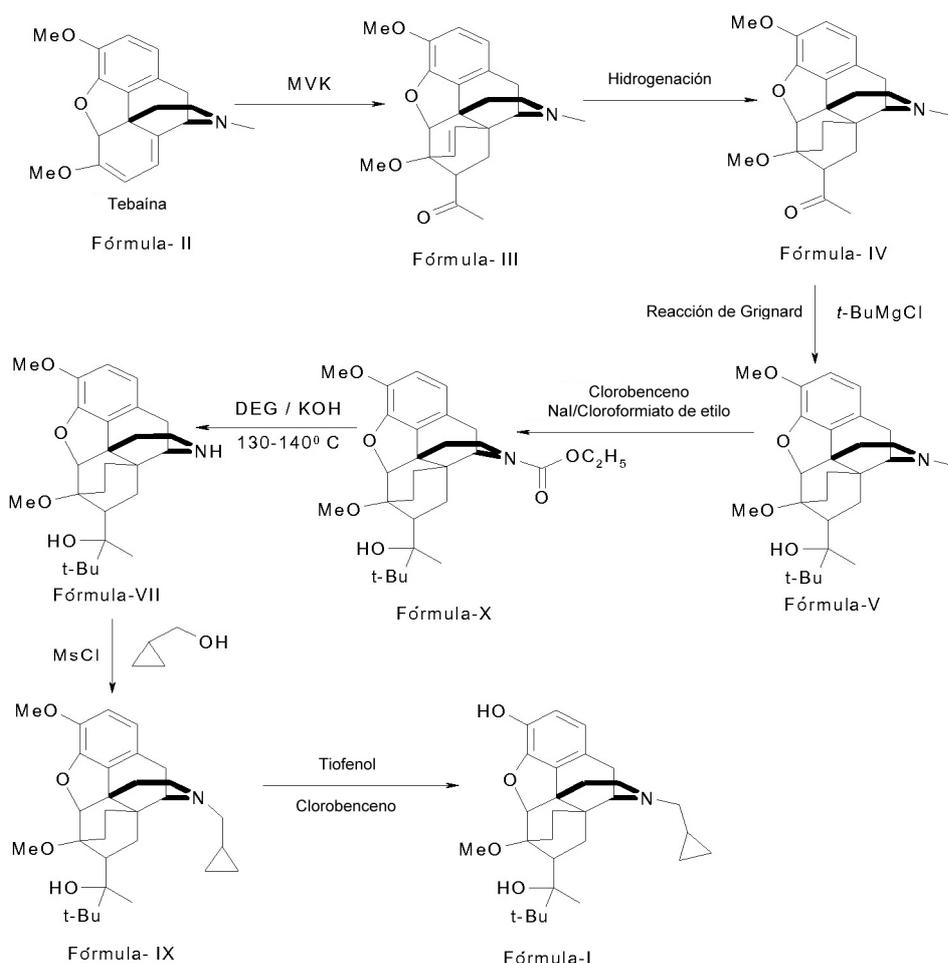


[0003] En la técnica anterior se indican diversos métodos para la preparación de buprenorfina. Los siguientes documentos describen métodos para preparar buprenorfina en los que se usa tebaína como material de partida clave.

[0004] El documento US 2011/0152527A1 describe un proceso para la preparación de buprenorfina como se muestra en el Esquema 2. El proceso hasta la Fórmula V es similar al proceso de Bentley notificado en el documento US 3.433.791. Sin embargo, las modificaciones principales incluyen el uso de cloroformiato de etilo y luego el calentamiento de 130 °C a 140 °C con KOH y dietilenglicol para la N-desmetilación del compuesto de Fórmula V

para obtener el compuesto de Fórmula VII; la reacción posterior con ciclopropil metil alcohol con cloruro de mesilo para la N-alquilación; y finalmente el uso de tiofenol para la O-desmetilación para obtener la base de buprenorfina de Fórmula I. El rendimiento general informado del proceso es solo del 27% de la base de buprenorfina de la tebaína. Además, el procedimiento de tratamiento para la O-desmetilación es tedioso y no se menciona la pureza del producto ni los productos intermedios. Además, el proceso utiliza disolventes peligrosos, altamente inflamables y formadores de peróxido, por ejemplo, éter dietílico y THF, lo que hace que el proceso sea inadecuado a escala industrial. Finalmente, el proceso requiere una etapa adicional para la purificación, lo que da como resultado un bajo rendimiento del producto final.

10 Esquema 2:

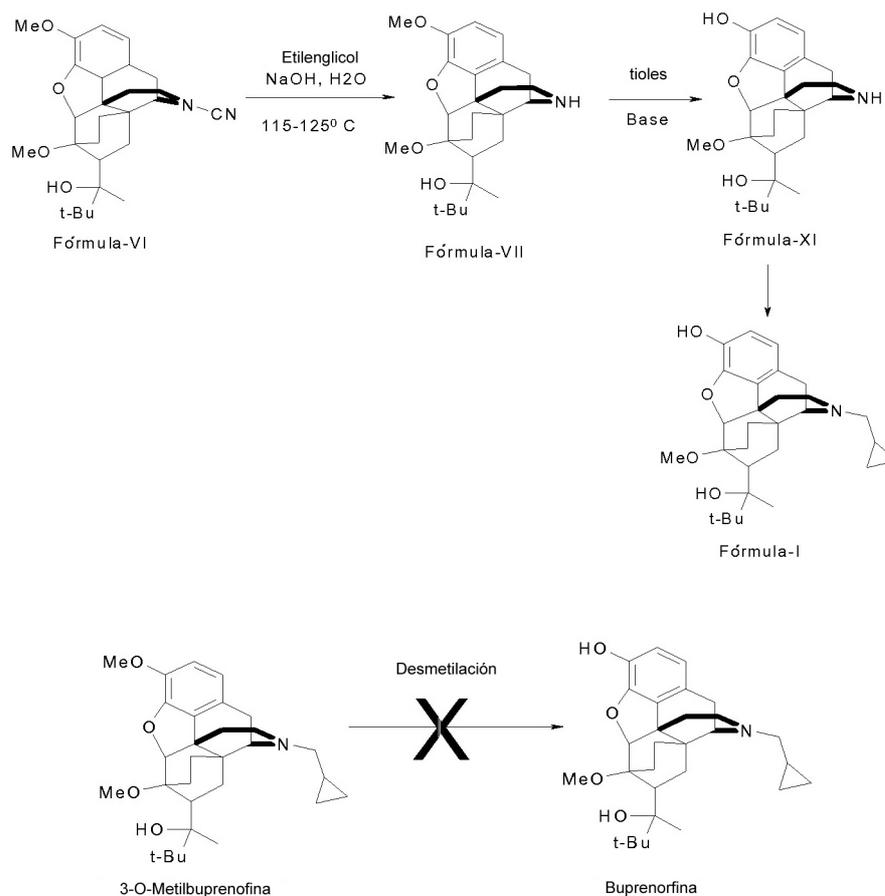


[0005] El documento WO 2013/050748 de Johnson Matthey PTC describe un proceso para la preparación de buprenorfina o sus derivados, como se muestra en el Esquema 3 a continuación. La preparación del compuesto de Fórmula VI se realiza mediante procesos conocidos. Sin embargo, las modificaciones principales incluyen la N-desmetilación, que se realiza a temperaturas más bajas usando NaOH, agua y etilenglicol o metoxietanol, y luego la O-desmetilación posterior usando una combinación diferente de tioles y bases para obtener el compuesto de Fórmula XI. Este compuesto se convierte además en buprenorfina utilizando métodos conocidos en la técnica anterior. La publicación no describe la formación del compuesto de Fórmula VI y comienza con este avance intermedio. La primera reacción es la N-desmetilación, que va seguida de la 3-O-desmetilación para obtener el compuesto de Fórmula XI que se convierte adicionalmente en buprenorfina. Una desventaja asociada con este proceso es la formación de impurezas que surgen durante la etapa final de la N-alquilación, ya que la alquilación

puede producirse tanto en el grupo NH como en el grupo 3-fenólico. Por lo tanto, pueden requerirse etapas adicionales para la purificación, que conducen a un mal rendimiento y una menor calidad del producto final. Se menciona además que la 3-O-desmetilación no puede ocurrir en el intermedio N-alquilcicloalquilado. Por esa razón, tanto la N-desmetilación como la O-desmetilación se realizan antes de la etapa de N-alquilación.

5

Esquema 3:



- 10 **[0006]** Un inconveniente asociado con los procesos de la técnica anterior es un bajo rendimiento global del producto de buprenorfina. Otro inconveniente asociado con los procesos de la técnica anterior es el uso de disolventes tóxicos, altamente inflamables y peligrosos en la etapa de reacción de Grignard, por ejemplo, benceno, éter dietílico y THF, lo que hace que el proceso no sea adecuado para el aumento a escala industrial debido a las preocupaciones de seguridad y medioambientales. Adicionalmente, los procesos de la técnica anterior son propensos a la formación de subproductos/impurezas y, por lo tanto, requieren etapas adicionales para la purificación en las fases intermedias, así como en la fase final del producto. Esto conduce a un mal rendimiento y una calidad inferior en las fases intermedias, así como en la fase final del producto. En el documento WO 2013/050748 se menciona claramente que cuando el grupo amino está sustituido con un grupo alquilcicloalquilo, tal como metil ciclopropano, la reacción de 3-O-desmetilación no funciona de manera eficiente. El intento de O-
- 15 desmetilación de la 3-O-metil buprenorfina (N-alquilada) da una conversión en buprenorfina de no más del 2,1% usando *tert*-butóxido potásico y 1-dodecanotiol. La misma reacción cuando se intentó usar tiolato de propano sódico no tuvo éxito y no se detectó ningún producto.

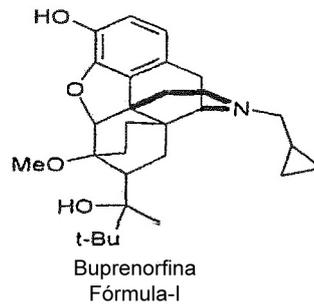
- [0007]** Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de proporcionar un proceso eficiente, escalable industrialmente, para la conversión de tebaína en buprenorfina y los intermedios de la misma, con un alto

rendimiento y pureza.

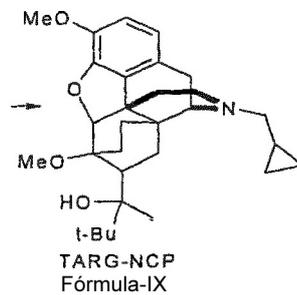
[0008] Además de esto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de reducir el número de disolventes utilizados en el proceso para preparar buprenorfina y los intermedios de la misma, con el fin de hacer el proceso 5 económicamente viable.

[0009] La presente invención proporciona soluciones técnicas para superar los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior para la preparación de buprenorfina y sus intermedios, en particular los descritos anteriormente en los Esquemas 2 y 3.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende:

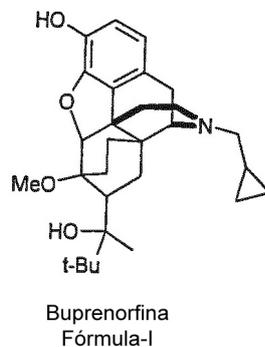


15 poner en contacto el compuesto de fórmula IX con un n-alcanotiol seleccionado de etanotiol, pentanotiol y heptanotiol y una base en un primer disolvente seleccionado de DMF para producir un compuesto de Fórmula I



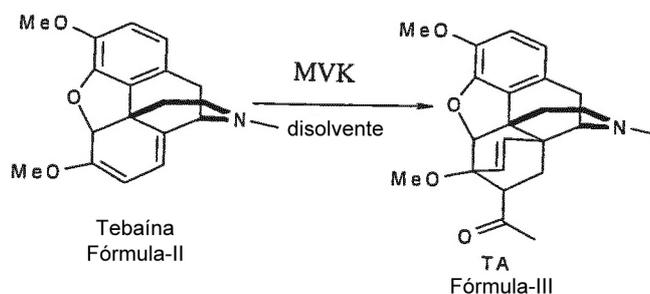
20 en el que dicha reacción se realiza a una temperatura de 100°C a 130°C.

[0010] También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende:

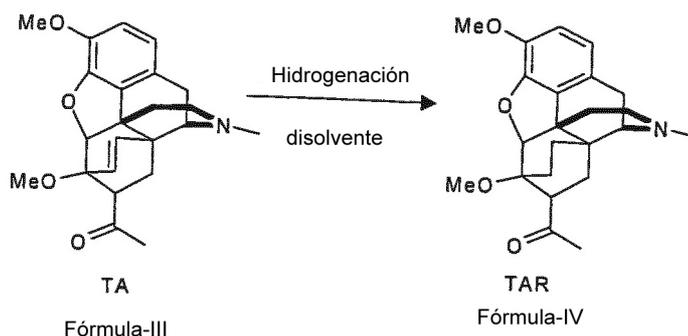


a) poner en contacto la tebaína de Fórmula II, (5 α)-6,7,8,14-tetrahidro-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinano, con metil vinil cetona en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula III, 7 α -acetil-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TA);

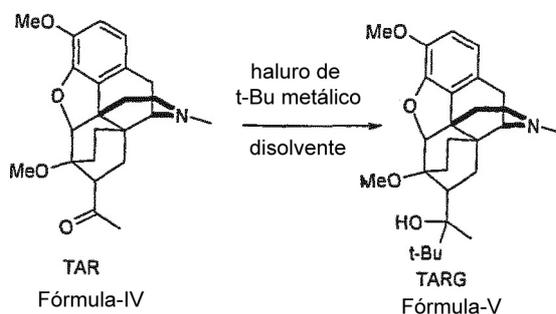
5



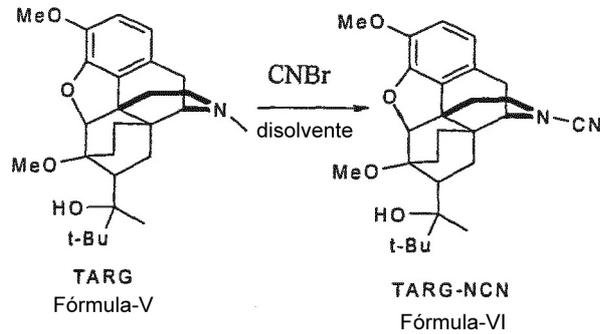
b) reducir el compuesto de Fórmula III obtenido en la etapa (a) por hidrogenación catalítica o por reacción de hidrógeno por transferencia catalítica en un solvente para obtener un compuesto de Fórmula IV, 7 α -acetil-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TAR);



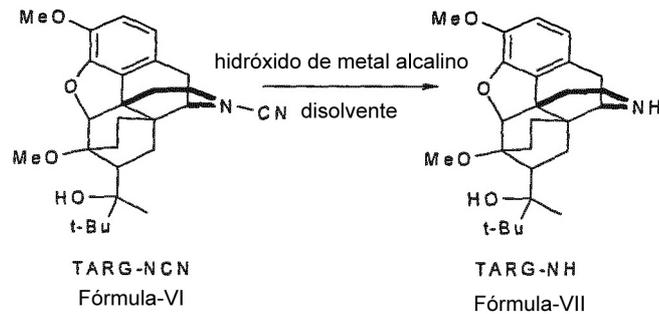
c) poner en contacto el compuesto de Fórmula IV obtenido en la etapa (b) con haluro de butilo terciario metálico en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula V, 7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TARG);



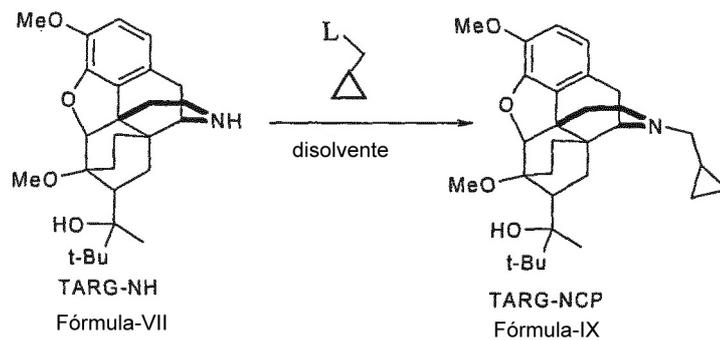
d) poner en contacto el compuesto de Fórmula V obtenido en la etapa (c) con bromuro de cianógeno en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula VI, N-ciano-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína (TARG-NCN);



e) poner en contacto el compuesto de Fórmula VI obtenido en la etapa (d) con hidróxido de metal alcalino en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula VII, 7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-5 tetrahidronortebaína (TARG-NH);

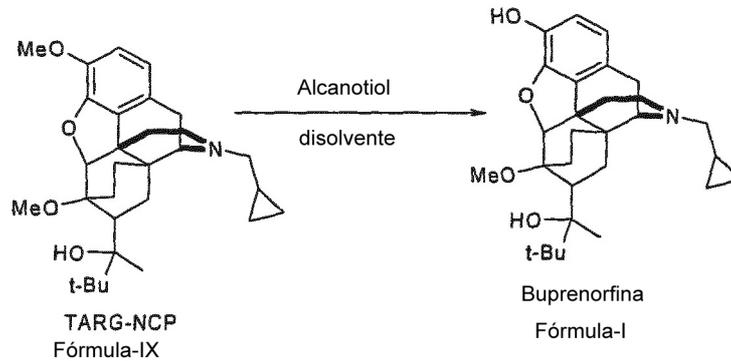


f) poner en contacto el compuesto de Fórmula VII obtenido en la etapa (e) con ciclopropil metil-L en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula IX, N-ciclopropilmetil-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína (TARG-NCP), en la que L- es un grupo saliente seleccionado de haluros, tosilo y mesilo; y



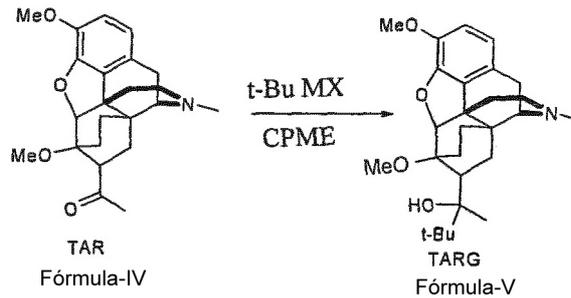
15

g) poner en contacto el compuesto de Fórmula IX obtenido en la etapa (f) con un alcanotiol y una base en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula I



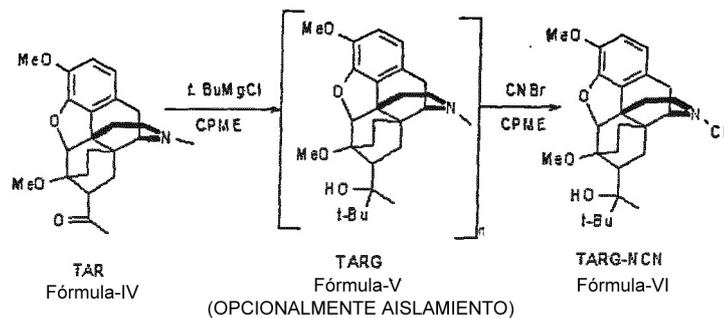
[0011] La invención proporciona un proceso eficiente, económico e industrialmente viable para la preparación de 21-ciclopropil-7a-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrooripavina, es decir, 5 buprenorfina de fórmula I, con un alto rendimiento y pureza. Además, la invención proporciona un proceso *in situ* para la preparación de buprenorfina (Fórmula I) y su compuesto intermedio de Fórmula VI, reduciendo así el número de etapas operativas.

[0012] También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula V, que comprende 10 poner en contacto un compuesto de Fórmula IV con haluro de butilo terciario metálico en CPME.



[0013] De manera ventajosa, el proceso da como resultado la formación del compuesto de Fórmula V con un 15 mayor rendimiento y pureza en comparación con los procesos de la técnica anterior. Además, el proceso utiliza un disolvente seguro y ecológico, concretamente, CPME.

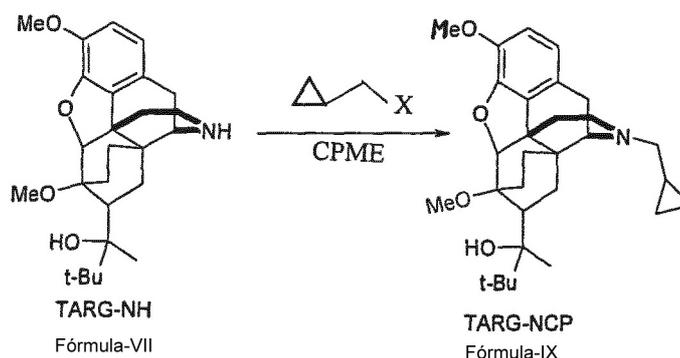
[0014] También se describe un proceso *in situ* para la preparación de un compuesto de Fórmula VI, que 20 comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula IV con haluro de butilo terciario metálico en CPME para obtener un compuesto de Fórmula V, seguido de reacción con bromuro de cianógeno para obtener un compuesto de Fórmula VI, sin aislar el compuesto de Fórmula V:



[0015] De manera ventajosa, el proceso da como resultado la formación del compuesto de Fórmula VI con un mayor rendimiento y pureza en comparación con los procesos de la técnica anterior. Además, el proceso utiliza un disolvente seguro y ecológico. Además, debido a la naturaleza *in situ* del proceso, se requieren menos etapas operativas para formar el compuesto de Fórmula VI.

[0016] También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula IX, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula VII con haluro de ciclopropil metilo en presencia de un eliminador de ácido en un disolvente seleccionado de acetonitrilo y CPME, para obtener un compuesto de Fórmula IX:

10



[0017] De manera ventajosa, el proceso da como resultado la formación del compuesto de Fórmula IX con un mayor rendimiento y pureza en comparación con los procesos de la técnica anterior. Además, el proceso utiliza un disolvente seguro y ecológico.

DEFINICIONES

[0018]

20

Tebaína: (5 α)-6,7,8,14-Tetrahidro-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinano.

TA: 7 α -Acetil-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebaína

TAR: 7 α -Acetil-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína

TARG: 7 α -(2-Hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína

25 **TARG-NCN:** N-Ciano-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína

TARG-NH: 7 α -(2-Hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína.

TARG-NCP: N-Ciclopropilmetil-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína.

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

30 **THF:** tetrahidrofurano

CPME: ciclopentil metil éter

DMPU: dimetilpropilenurea

DMA: dimetilacetamida

NMP: N-metil pirrolidinona

35 **DEA:** dietil acetamida

MVK: metil vinil cetona

DEF: dietilformamida

DEG: dietilenglicol

MtBE: metil terc-butil éter

40 **MsCl:** cloruro de mesilo

ACN: acetonitrilo

PSI: libras por pulgada cuadrada

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45

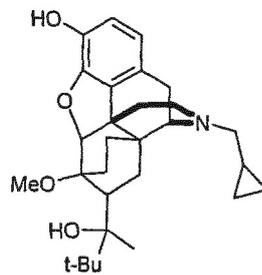
[0019] La invención se describirá ahora en detalle en relación con ciertas realizaciones preferidas y opcionales, de modo que diversos aspectos de la misma puedan comprenderse y apreciarse más completamente.

[0020] El término "poner en contacto" como se usa en el presente documento, se refiere a mezclar, calentar, 5 agitar, calentar a reflujo o combinaciones de los mismos.

[0021] La presente invención describe un proceso eficiente, económico e industrialmente viable para la preparación de buprenorfina de Fórmula I. La presente invención describe además procesos para la preparación de sus intermedios de Fórmula V, VI y IX.

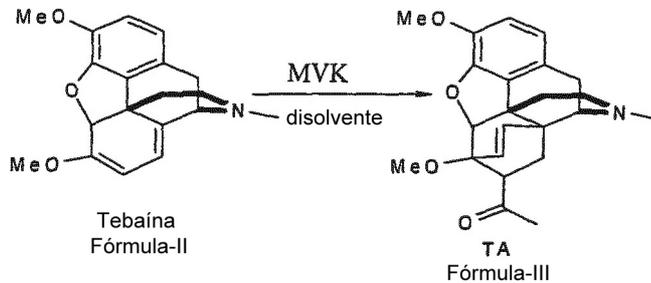
10

[0022] Se proporciona un proceso para la preparación de buprenorfina de Fórmula I, que comprende:



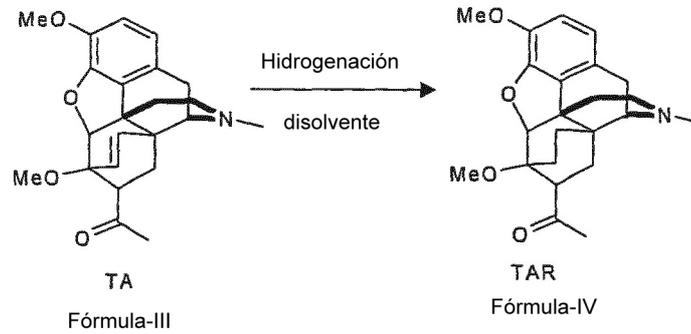
Buprenorfina
Fórmula-I

15 a) poner en contacto la tebaína de Fórmula II, (5a)-6,7,8,14-tetrahidro-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinano, con metil vinil cetona (MVK) en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula III, 7a-acetil-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TA);

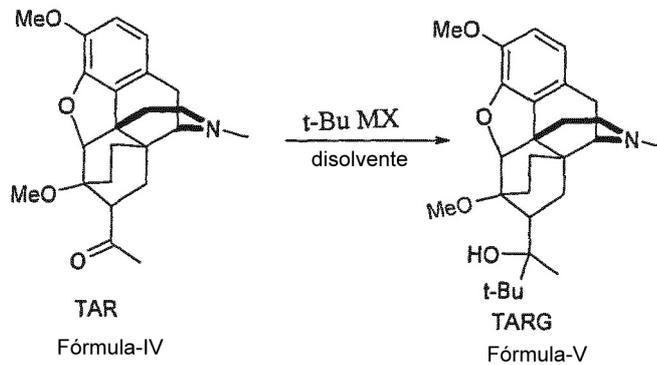


20

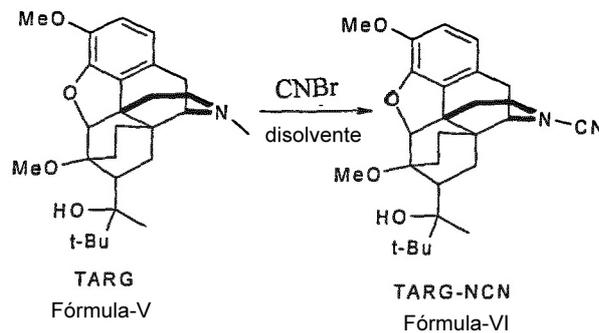
b) reducir 7a-acetil-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TA) de Fórmula III obtenida en la etapa (a) por hidrogenación catalítica o por reacción de hidrógeno por transferencia catalítica en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula IV, 7a-acetil-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TAR);



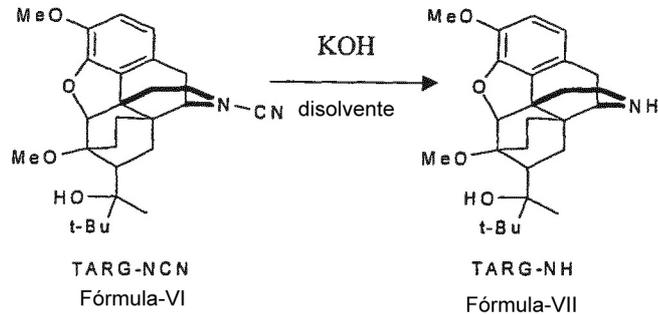
c) poner en contacto el compuesto de Fórmula IV obtenido en la etapa (b) con un haluro de butilo terciario metálico (t-BuMX) en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula V, 7a-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína (TARG);



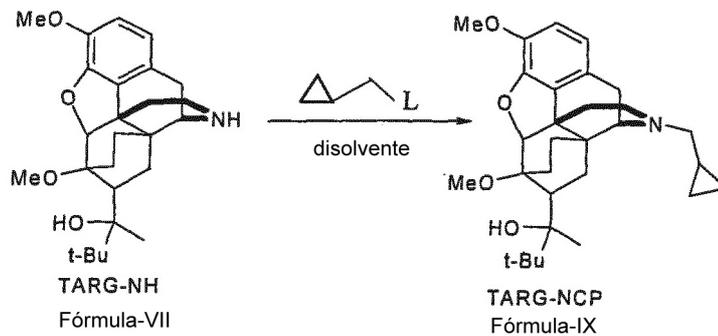
d) poner en contacto el compuesto de Fórmula V obtenido en la etapa (c) con bromuro de cianógeno en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula VI, N-ciano-7a-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína (TARG-CN);



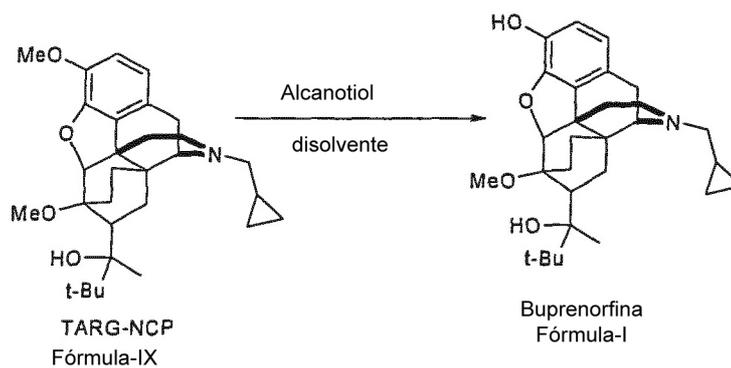
e) poner en contacto el compuesto de Fórmula VI obtenido en la etapa (d) con hidróxido de metal alcalino en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula VII 7a-(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína (TARG NH);



f) poner en contacto el compuesto de Fórmula VII obtenido en la etapa (e) con ciclopropil metil-L en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula IX, N-ciclopropilmetil-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-5,6,7,8,14-tetrahidronortebaína (TARG NCP), en la que L es un grupo saliente seleccionado de haluros, tosilo y mesilo; y



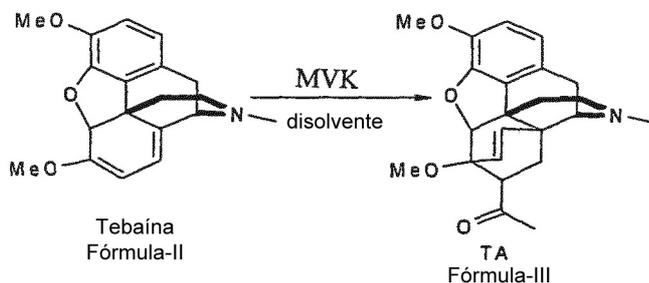
10 g) poner en contacto el compuesto de Fórmula IX obtenido en la etapa (f) con un alcanotiol y una base en un disolvente para producir un compuesto de Fórmula I (buprenorfina)



15 A continuación se describen etapas de proceso detalladas:

Etapla (a): Preparación de TA (Fórmula III) a partir de tebaína:

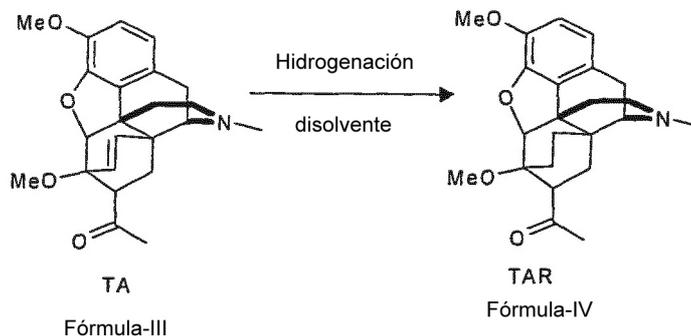
[0023] La tebaína de Fórmula II se pone en contacto con metil vinil cetona (MVK) en presencia de un disolvente para producir el compuesto de Fórmula III.



[0024] Preferiblemente, la metil vinil cetona se usa en una relación de 0,5 volumen con respecto a la tebaína. El disolvente utilizado en esta etapa puede seleccionarse de disolventes orgánicos inertes, incluidos hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, tolueno y xileno, y disolventes etéreos, por ejemplo THF, Me-THF, metil *terc*-butil éter y ciclopentil metil éter. Preferiblemente, el disolvente es ciclopentil metil éter.

Etapa (b): Hidrogenación para preparar TAR (Fórmula IV):

10 **[0025]** La etapa (b) implica la preparación del intermedio de Fórmula IV (TAR) reduciendo el doble enlace del aducto de tebaína (TA) de Fórmula III. Preferiblemente, esta etapa se realiza en presencia de un disolvente prótico o aprótico a una temperatura en el intervalo de 80 °C a 85 °C y una presión de 100 PSI. En estas condiciones, se mejora el rendimiento y la pureza del compuesto de Fórmula IV.



15

[0026] La reducción se realiza mediante reacción de hidrógeno por transferencia catalítica o por hidrogenación catalítica.

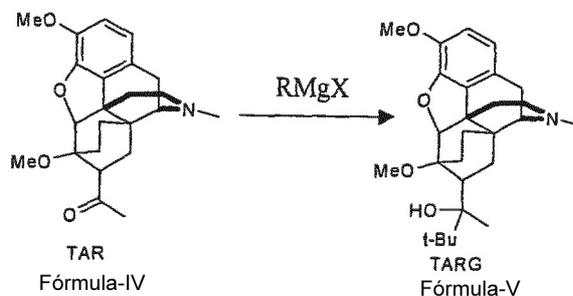
20 **[0027]** La reacción de hidrógeno por transferencia catalítica tiene lugar preferiblemente en presencia de formiato de amonio, ácido fórmico o hidrato de hidracina en presencia de un disolvente prótico o aprótico a presión atmosférica. Esto es ventajoso, ya que evita el uso de una fuente externa de gas hidrógeno y un aumento de la presión.

25 **[0028]** La reacción de hidrogenación catalítica puede tener lugar en presencia de un catalizador heterogéneo y un disolvente prótico o aprótico. El catalizador heterogéneo para la hidrogenación catalítica puede seleccionarse de metales tales como paladio y platino, cargados en carbono, sulfato de bario, Pt₂O o níquel Raney, por ejemplo. Preferiblemente, el catalizador heterogéneo es un 10% de paladio cargado sobre carbono. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de 80°C a 85°C y a una presión de hidrógeno de 100 PSI. El disolvente prótico o
30 aprótico puede seleccionarse de alcoholes C₁ a C₅, ácidos orgánicos, ésteres, éteres y mezclas de los mismos.

Etapa (c): Reacción de Grignard para la preparación de TARG (Fórmula V):

[0029] La etapa (c) implica la preparación del intermedio de buprenorfina de Fórmula V, que comprende hacer reaccionar un reactivo de Grignard con el compuesto de Fórmula IV (TAR) para producir el compuesto de Fórmula V

(TARG). El reactivo de Grignard puede prepararse mediante la reacción de magnesio, litio, cinc, cadmio metálico o derivados del mismo, con un haluro de butilo terciario, donde el haluro puede seleccionarse de cloruro, bromuro o yoduro. Preferiblemente, el reactivo de Grignard es t-BuMgCl, t-BuMgBr o t-BuMgI.



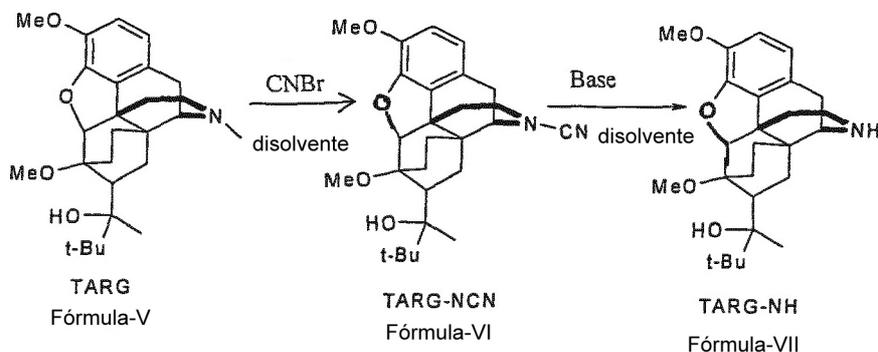
5

[0030] La etapa (c) se realiza en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, disolventes etéreos, por ejemplo, éter dialquílico, en donde el alquilo se selecciona de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada de C₁ a C₄, por ejemplo, éter dietílico, THF, 2-metil THF, metil *terc*-butil éter, dimetoxi etano, ciclopentil metil éter y diisopropil éter; dioxanos; dialcoxi etanos; e hidrocarburos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, tolueno, hexano, heptano, ciclohexano o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es ciclopentil metil éter. El uso particular de un disolvente ecológico tal como ciclopentil metil éter en esta etapa hace que el proceso sea comercialmente viable a escala industrial.

15 Etapa (d) y Etapa (e): N-desmetilación para preparar TARG-NH (Fórmula VII):

[0031] La etapa (d) implica la reacción del compuesto de Fórmula V con bromuro de cianógeno en un disolvente para producir el compuesto de Fórmula VI (TARG-NCN). La etapa (e) implica que el compuesto de Fórmula VI reacciona con una base en un disolvente para producir el intermedio de buprenorfina de Fórmula VII.

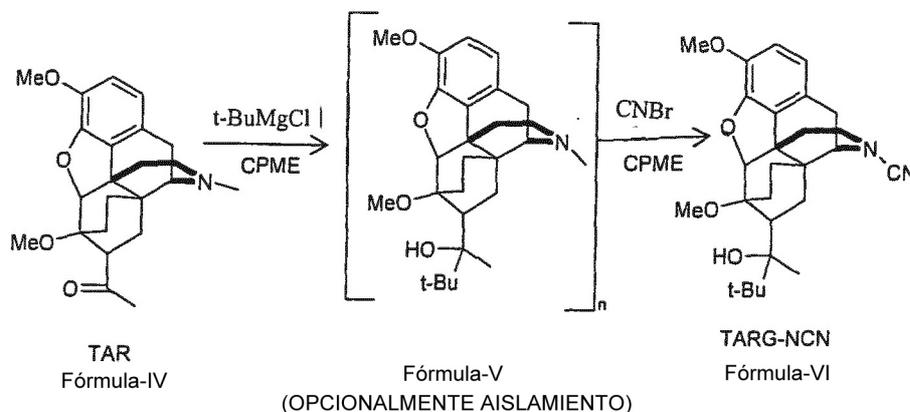
20



[0032] No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear para la formación del compuesto de Fórmula VI en la etapa (d), siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, disolventes etéreos, por ejemplo, éter dietílico, THF, 2-metil THF, metil *terc*-butiléter, dimetoxietano, ciclopentil metil éter y diisopropil éter. Preferiblemente, el disolvente es ciclopentil metiléter (CPME). El uso de CPME como disolvente en la etapa (d) tiene ventajas sobre los disolventes clorados peligrosos y no ecológicos de la técnica anterior, y da como resultado un alto rendimiento y una alta pureza del producto.

30

[0033] Otra ventaja de usar CPME como disolvente para esta reacción es que esta reacción se puede realizar *in situ* desde la etapa de reacción de Grignard anterior (etapa (c)). Por lo tanto, la reacción de bromuro de cianógeno (etapa (d)) se puede realizar sin aislar el producto de Grignard de Fórmula V.



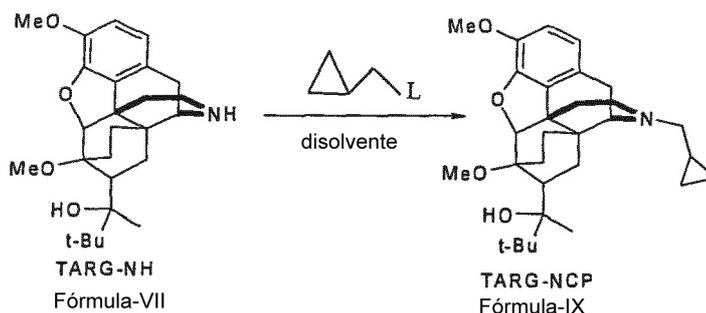
[0034] La reacción posterior para la preparación del intermedio de buprenorfina de Fórmula VII (etapa (e)) comprende la reacción del compuesto de Fórmula VI (TARG-NCN) con una base que puede seleccionarse de 5 hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, NaOH, KOH y LiOH, para producir el compuesto de Fórmula VII (TARG-NH).

[0035] No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear para la formación del compuesto de Fórmula VII, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados. 10 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, disolventes de alto punto de ebullición, por ejemplo, dietilenglicol, trietilenglicol, etilenglicol, N-metil pirrolidinona, DMF, DMSO, DMPU, DMA, DEA, agua, *n*-butanol, etanol e IPA. Preferiblemente, el disolvente es dietilenglicol. Debe apreciarse que la misma reacción se puede realizar en una mezcla bifásica de un disolvente orgánico con agua y un catalizador de transferencia de fase.

15 **[0036]** La etapa (e) se puede realizar a una temperatura de 160 °C a 170 °C. Preferiblemente, la etapa (e) se realiza a una temperatura de 165°C.

Etapa (f): N-alquilación para preparar TARG-NCP (Fórmula IX):

20 **[0037]** La etapa (f) implica la preparación del intermedio de buprenorfina de Fórmula IX, que comprende la reacción del compuesto de Fórmula VII (TARG-NH) con ciclopropil metil-L en presencia de un disolvente, para producir el compuesto de Fórmula IX (TARG-NCP).

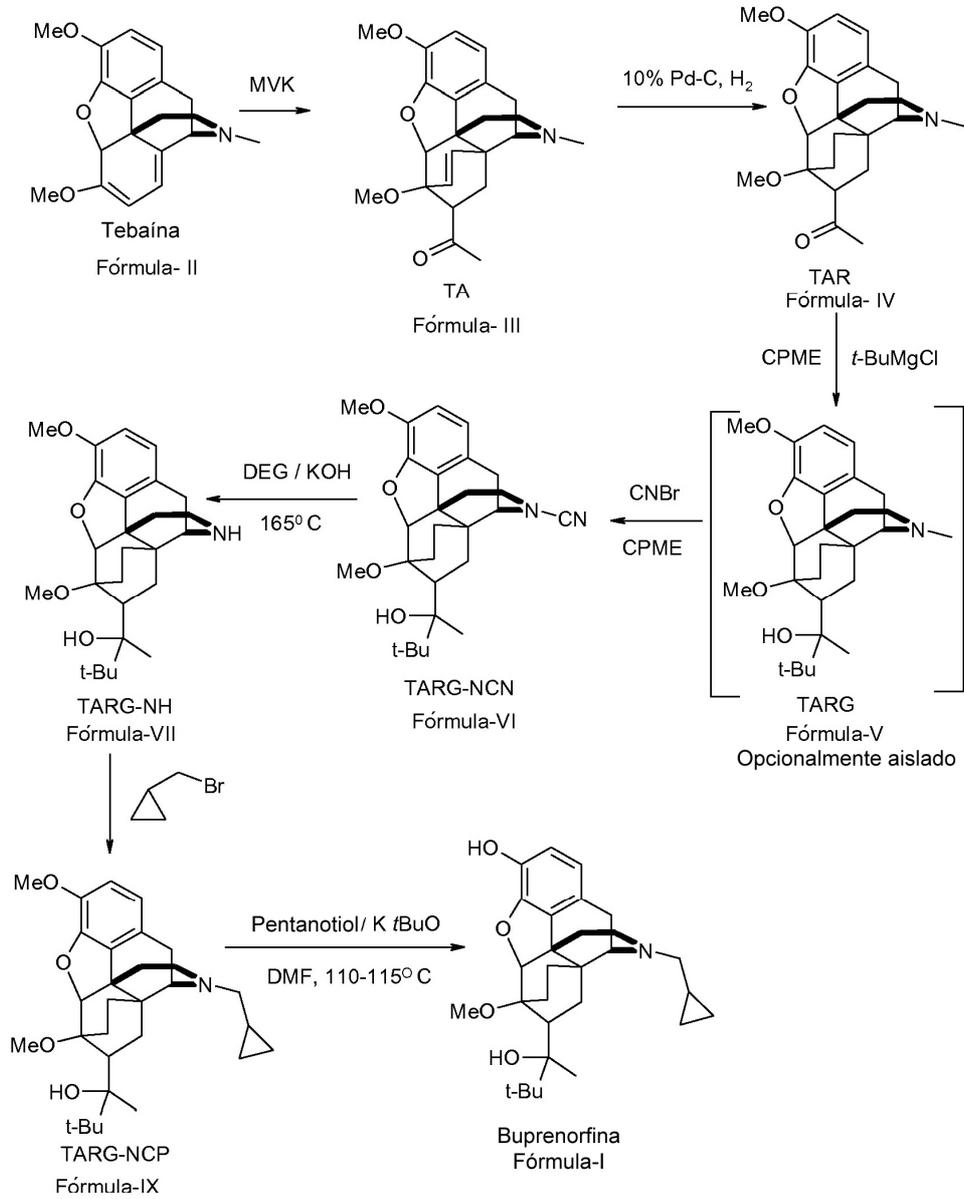


25

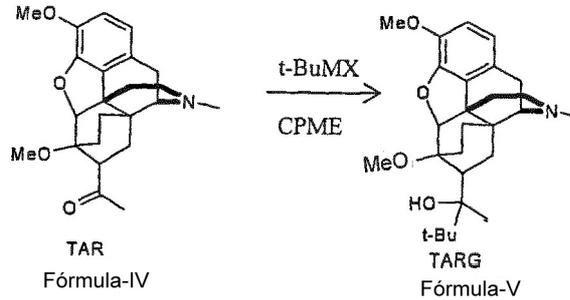
[0038] El grupo L en ciclopropil metil-L puede ser un grupo saliente seleccionado de haluros, tosilo y mesilo. El grupo saliente de haluro puede ser cloruro, bromuro o yoduro. Preferiblemente, el compuesto ciclopropil metil-L es bromuro de ciclopropil metilo.

30 **[0039]** No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear para la formación del compuesto de Fórmula IX, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, disolventes apróticos polares, por ejemplo,

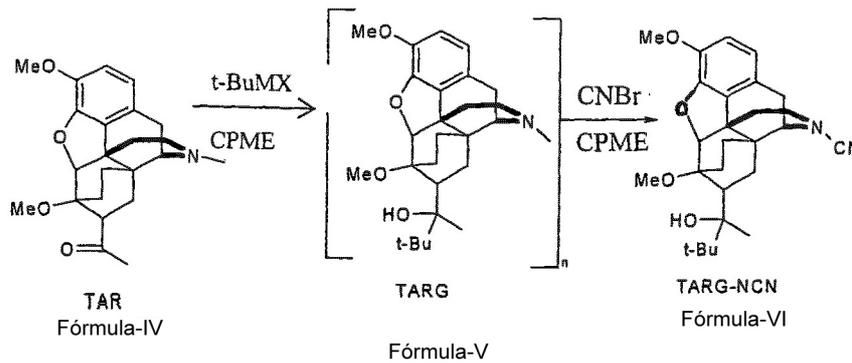
Esquema 4:



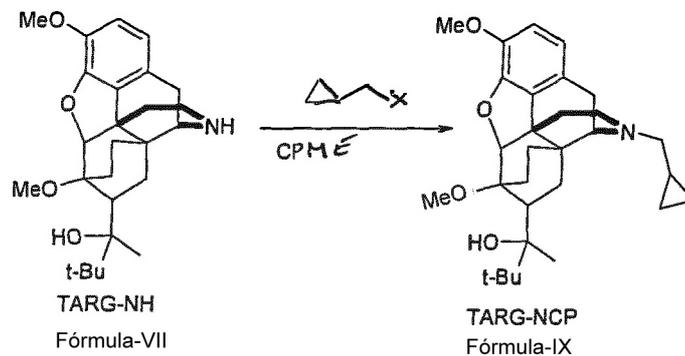
5 También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula V, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula IV con haluro de butilo terciario metálico en CPME:



5 **[0045]** También se describe un proceso *in situ* para la preparación de un compuesto de Fórmula VI, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula IV con haluro de butilo terciario metálico en CPME para obtener un compuesto de Fórmula V, seguido de reacción con bromuro de cianógeno para obtener un compuesto de Fórmula VI, sin aislar el compuesto de Fórmula V:



10 **[0046]** También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula IX, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula VII con haluro de ciclopropil metilo en presencia de un eliminador de ácido en un disolvente seleccionado de acetonitrilo y CPME, para obtener un compuesto de Fórmula IX:



15

[0047] Debe apreciarse que las características preferidas del primer aspecto de la presente invención también pueden relacionarse con el segundo, tercero y cuarto aspectos de la invención.

Ventajas industriales:

[0048]

1. La presente invención proporciona un proceso industrial eficiente que puede proporcionar buprenorfina a partir de tebaína con un rendimiento global de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50%, más específicamente de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 42%. Éste es sustancialmente superior que el rendimiento de la técnica anterior del 26% al 28% descrito en el documento US 2011/0152527A1.
2. La cantidad de carga en la etapa (a) de la materia prima peligrosa, lacrimógena, tóxica y costosa, metil vinil cetona, puede reducirse a la mitad de su cantidad según lo informado en el proceso de la técnica anterior descrito en el documento US2011/0152527. Adicionalmente, el proceso mejorado puede producir el aducto de tebaína de Fórmula III (TA) con un rendimiento superior al 90%, más específicamente de aproximadamente el 91% a aproximadamente el 95%.
3. La presente invención puede permitir la eliminación de éter dietílico, benceno y THF como medio de reacción para la etapa de reacción de Grignard (etapa (c)). El uso de estos disolventes no es viable a escala industrial debido a la naturaleza carcinogénica del benceno y la naturaleza altamente inflamable y peligrosa de los disolventes, tal como el éter dietílico y el THF. Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que se puede usar ciclopentil metil éter (CPME) como un disolvente alternativo para esta etapa. CPME ahora está disponible en cantidades comerciales con la aprobación de la Ley de Control de Sustancias Tóxicas (TSCA, *Toxic Substances Control Act*) y la Lista Europea de Sustancias Químicas Notificadas (ELINCS, *European List of Notified Chemical Substances*). Un alto punto de ebullición (106 °C) y características preferibles, tales como baja formación de peróxidos, estabilidad relativa en condiciones ácidas y básicas, alta hidrofobicidad y formación de azeótropos con agua, junto con un estrecho rango de explosión hacen de CPME una alternativa favorable a otros disolvente etéreos, tales como tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (2-MeTHF), dioxano (carcinógeno) y 1,2-dimetoxietano (DME). El producto deseado de Fórmula V se puede obtener con una pureza de HPLC superior al 99%.
4. En la etapa (d) de la presente invención, la reacción del bromuro de cianógeno se realiza preferiblemente en ciclopentil metil éter (CPME) en lugar de los solventes clorados utilizados en los procesos de la técnica anterior. Una ventaja de utilizar CPME como disolvente en esta etapa es que permite que la reacción se realice *in situ* desde la etapa anterior sin tener que aislar el producto de reacción de Grignard. Por lo tanto, el número de etapas operativas puede reducirse.
5. El rendimiento del compuesto de Fórmula VII de la etapa (d) y la etapa (e) puede ser de hasta un 87,4% con una pureza de HPLC superior al 99%.
6. En el presente proceso, el intermedio N-alquilcicloalquilado de fórmula IX se produce en una reacción de una etapa (etapa f) de ciclopropil metil-L con el compuesto de Fórmula VII (TARG-NH) en presencia de un disolvente, por ejemplo, CPME o acetonitrilo, preferiblemente en condiciones de reflujo. Usando este proceso, se puede lograr un rendimiento del 92,9% del compuesto de Fórmula IX con una pureza de HPLC del 99,5%.
7. La O-desmetilación de la etapa (g) se realiza preferiblemente con alcano tiol y terc-butóxido potásico en DMF a una temperatura comparativamente más baja que los procesos de la técnica anterior. La temperatura más baja reduce la formación de impurezas indeseables, que tienden a formarse cuando la reacción se realiza a una temperatura más alta, por ejemplo, entre 210 °C y 220 °C. En consecuencia, se consigue un mayor rendimiento y pureza del producto final.
- Una vez completada la reacción, la masa de reacción se puede inactivar en agua y el producto deseado se puede aislar mediante extracción con CPME u otro disolvente inmiscible con agua, por ejemplo cloroformo, MDC o acetato de etilo. La base de buprenorfina del producto se puede obtener con un rendimiento del 91% con más del 99% de pureza por HPLC. Ventajosamente, no se requiere ninguna etapa adicional para la purificación o la cristalización. El proceso proporciona un procedimiento de tratamiento más sencillo y da como resultado un rendimiento sustancialmente mayor y una mejor calidad del producto de buprenorfina final que los procesos de la técnica anterior.
8. Contrariamente a los informes publicados en el documento WO 2013/050748, los inventores de la presente invención han realizado con éxito la 3-O-desmetilación en el compuesto de Fórmula IX (el intermedio sustituido con N-metilciclopropilo), con alto rendimiento y pureza. La posibilidad de formación de impurezas que surge cuando el intermedio de fórmula IX se alquila (ya que la alquilación puede ocurrir tanto en la posición amina como en la posición 3-fenólica), se reduce en el presente proceso. Por lo tanto, el proceso da como resultado un mayor rendimiento y una mejor calidad del producto final.
- [0049]** La invención se describirá ahora más específicamente mediante los siguientes ejemplos, de modo que diversos aspectos de la misma puedan entenderse y apreciarse más completamente. Cualquier ejemplo que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo como referencia.

Ejemplo 1: Preparación de TA a Fórmula III:

[0050] Se añadieron 50 kg de tebaína a 100 L de tolueno seco, y la mezcla se enfrió a 15°C. Se añadieron 25 l de MVK a la mezcla enfriada y se agitó durante 30 minutos seguido de agitación a una temperatura de 80 °C a 85 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la masa residual se eliminó por separación con alcohol isopropílico, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto resultante se aisló y se secó para obtener 57,01 kg de producto TA (Rendimiento: 93,28%; pureza de HPLC: 99%).

Ejemplo 2: Preparación de TAR de Fórmula IV:

10 **[0051]** Se cargaron 60 l de isopropanol, 6 kg de TA y 250 g de catalizador de Pd-C al 10% en un autoclave de 100 l y se hidrogenaron a 100 PSI durante 3 a 4 horas a una temperatura de 80 °C a 85 °C. El carbón se eliminó por filtración en condiciones de calor y el disolvente se eliminó parcialmente, la mezcla restante se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Finalmente, el producto se filtró para obtener 5,58 kg de TAR (Rendimiento: 92,53 %; pureza de HPLC: 99,5 %).

15

Ejemplo 3: Preparación de TARG de Fórmula V

[0052] En una atmósfera inerte y condiciones anhidras, se cargaron 1 kg de limaduras de magnesio y yodo en un recipiente. A esto se le añadieron 3,5 l de CPME. Se añadió 1 l de cloruro de t-butilo a la mezcla con agitación. 20 La mezcla se calentó lentamente y se mantuvo por debajo de la temperatura de reflujo, hasta que comenzó la reacción. Se añadieron 5 l más de cloruro de t-butilo y 30 l de CPME a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la reacción no disminuyó. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a una temperatura de 35 °C a 40 °C. Se añadió 1 kg de TAR en CPME a la mezcla de reacción y se agitó a una temperatura de 35 °C a 40 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con cloruro de amonio 25 en 70 l de agua. El tratamiento adecuado dio 710 g de TARG (Rendimiento: 61,18 %; pureza de HPLC: 98,74 %).

Misma reacción aumentada hasta 10 kg:

[0053] Se cargaron 10 kg de limaduras de magnesio y yodo en un recipiente de 1000 l en una atmósfera 30 inerte y condiciones anhidras. A esto se le añadieron 35 l de CPME. Se añadió 1 l de cloruro de t-butilo a la mezcla con agitación. La mezcla se calentó lentamente y se mantuvo por debajo de la temperatura de reflujo, hasta que comenzó la reacción. Se añadieron 50 l más de cloruro de t-butilo y 300 l de CPME a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la reacción no disminuyó. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a una temperatura de 35 °C a 40 °C. Se añadió 10 kg de TAR en CPME a la mezcla de reacción y se agitó a una temperatura de 35 °C a 40 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con 35 cloruro de amonio en 700 l de agua. El tratamiento adecuado dio 7,5 kg de TARG (Rendimiento: 65,16%; pureza de HPLC: 99,09%).

Ejemplo 4: Preparación de TARG-NCN de Fórmula VI

40

[0054] Se disolvieron 5 kg de TARG en 15 l de CPME. A esto se añadieron 1,4 kg de bromuro de cianógeno. La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, se eliminó por separación con metanol, se enfrió y luego se filtró para obtener 4,815 kg de producto TARG-NCN (Rendimiento: 93,95 %; pureza de HPLC: 99,5 %).

45

Ejemplo 5: Preparación de TARG-NCN a partir de TAR *in-situ*

[0055] En una atmósfera inerte y condiciones anhidras, se cargaron 1 kg de limaduras de magnesio y yodo en un recipiente. A esto se le añadieron 10 l de CPME. Se añadieron 0,1 l de cloruro de t-butilo a la mezcla de reacción 50 con agitación hasta que comenzó la reacción. Se añadieron 0,5 l más de cloruro de t-butilo y 30 l de CPME a la mezcla de reacción a una velocidad tal que la reacción no disminuyó. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 35 °C a 40 °C hasta que se completó la reacción. Se añadió 1 kg de TAR en CPME a la mezcla de reacción y se agitó a una temperatura de 35 °C a 40 °C hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió y se trató como en el Ejemplo 3 para obtener TARG en CPME. A esto se 55 añadieron 0,2 kg de bromuro de cianógeno y la mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, se eliminó por separación con metanol, se enfrió y se filtró para obtener 0,72 kg de producto TARG-NCN.

Ejemplo 6: Preparación de TARG-NH de Fórmula VII:

[0056] Se tomaron 6,0 kg de TARG-NCN en 52 l de dietilenglicol y 4,8 kg de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se agitó a 165°C hasta que se completó la reacción. La masa de reacción se enfrió y se puso en agua. Esta mezcla se agitó a una temperatura de 15 °C a 20 °C durante 2 a 3 horas. El sólido se separó por filtración y se secó para obtener 5,24 kg de producto TARG-NH (Rendimiento: 92,94 %; pureza de HPLC: 99 %)

Ejemplo 7: Preparación de TARG-NCP de Fórmula IX

[0057] Se tomaron 5 kg de TARG-NH en 35 l de acetonitrilo y se enfrió la masa de reacción. A esto se le añadieron 4,54 kg de carbonato de potasio anhidro, seguido de la adición de 1,775 kg de bromuro de ciclopropil metilo. La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo hasta completar la reacción. El material no deseado se eliminó por filtración y el filtrado se destiló para reducir la cantidad y se enfrió para obtener 5,23 kg de producto TARG-NCP; (Rendimiento: 92,89 %; pureza de HPLC: 99,5 %).

[0058] La misma reacción se realizó utilizando CPME como disolvente para obtener el producto (TARG-NCP) con un rendimiento y pureza equivalentes.

Ejemplo 8: (a) Preparación de buprenorfina (BPN) usando pentanotiol*

[0059] Se cargaron 100 l de DMF en un recipiente en una atmósfera inerte. A esto se le añadieron 3,6 l de pentano tiol. La mezcla se agitó y luego se añadieron 3,6 kg de *t*-butóxido potásico en lotes. Se añadieron 3 kg de TARG-NCP a la mezcla y, posteriormente, la mezcla de reacción se agitó de 100 °C a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se colocó en agua que contenía cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con CPME/cloroformo para dar 2,654 kg de buprenorfina (Rendimiento: 91 %; pureza de HPLC: 99,22%).

[0060] * Esta reacción también se realiza en una escala de entrada de 14 kg, cambiando la secuencia de adición, dando un rendimiento satisfactorio.

(b) Preparación de buprenorfina (BPN) usando heptanotiol

[0061] Se cargaron 100 ml de DMF en un recipiente en una atmósfera inerte. A esto se le añadieron 10 ml de heptanotiol. La mezcla se agitó y luego se añadieron 10 g de *t*-butóxido de potasio. Se añadieron 5 g más de TARG-NCP a la mezcla y, posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 100 °C a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se puso en 750 ml de agua que contenía cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con CPME/cloroformo para obtener 3,806 g de buprenorfina (Rendimiento: 78,40 %; pureza de HPLC 99 %).

(c) Preparación de buprenorfina (BPN) utilizando etanotiol

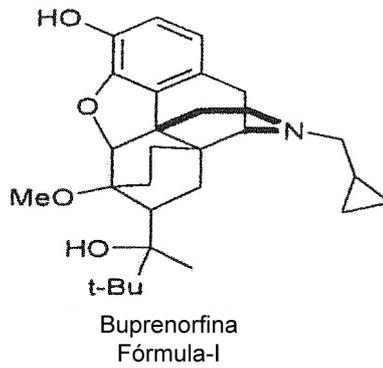
[0062] Se añadió 1 l de DMF a 50 ml de etanotiol en una atmósfera inerte y se agitó. A esto se le añadieron 51 g de *t*-butóxido de potasio. Se añadieron 25 g de TARG-NCP a la mezcla y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 100 C a 130°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se colocó en agua que contenía cloruro de amonio y se extrajo con cloroformo/CPME para obtener 20,31 g de buprenorfina (Rendimiento: 83,68 %; pureza de HPLC: 98,92%).

(d) Preparación de buprenorfina (BPN) usando dodacanotiol

[0063] Se cargaron 200 ml de DMF en un recipiente en una atmósfera inerte. A esto se le añadieron 80 ml de dodacanotiol. La mezcla se agitó seguido de la adición de 80 g de *t*-butóxido de potasio. Se añadieron 10 g de TARG-NCP a la mezcla y, posteriormente, la mezcla de reacción se agitó de 100 °C a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se colocó en agua que contenía cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con CPME/cloroformo para obtener buprenorfina (Pureza de HPLC: 77 %).

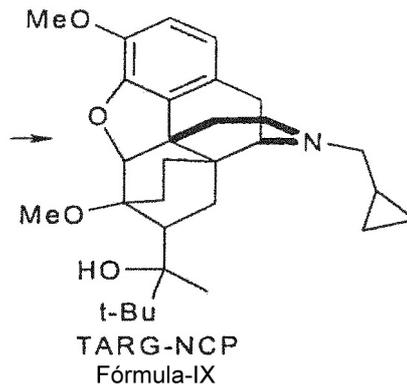
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende:



5

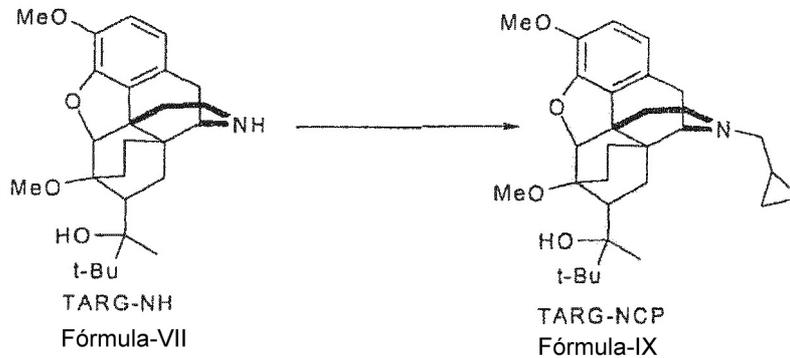
poner en contacto el compuesto de fórmula IX con un n-alcanotiol seleccionado de etanotiol, pentanotiol y heptanotiol y una base en un primer disolvente seleccionado de DMF para producir un compuesto de Fórmula I



10

en el que dicha reacción se realiza a una temperatura de 100°C a 130°C.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula IX se obtiene poniendo en contacto el compuesto de Fórmula VII con ciclopropil metil-L en un segundo disolvente para producir un compuesto de Fórmula IX, N-ciclopropilmetil-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína, en la que L es un grupo saliente seleccionado de haluros, tosilo y mesilo



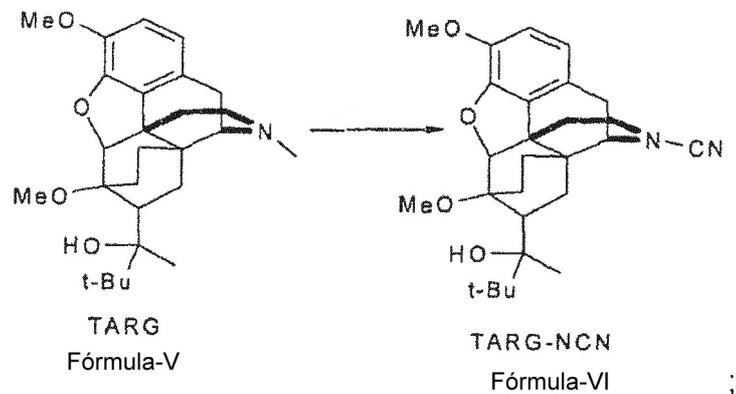
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho segundo disolvente es un disolvente aprótico polar.

5

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona de acetonitrilo, DMF, DEF, DMSO, N-metilpirrolidinona, DMPU, DMA, DEA, sulfolano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, THF, Me-THF, dioxano, CPME, MtBE y DME.

10 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente es CPME.

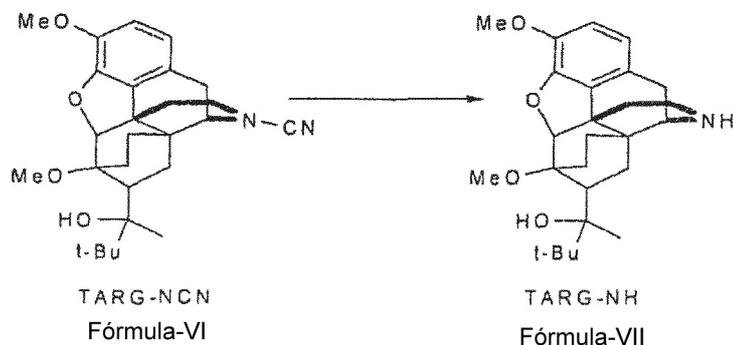
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto de Fórmula VII se obtiene poniendo en contacto el compuesto de Fórmula V con bromuro de cianógeno en un tercer disolvente para producir un compuesto de Fórmula VI, N-ciano-7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína;



y

20

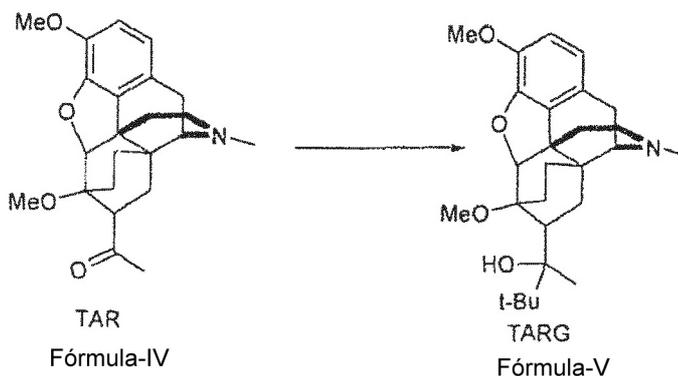
poniendo en contacto el compuesto de Fórmula VI con hidróxido de metal alcalino en un cuarto disolvente para obtener el compuesto de Fórmula VII, 7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína;



7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el tercer disolvente es un disolvente etéreo.

5 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente etéreo se selecciona de éter dietílico, THF, 2-metil THF, metil *terc*-butil éter, dimetoxietano, ciclopentil metil éter y éter diisopropílico.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula V se obtiene poniendo en contacto el compuesto de Fórmula IV con un haluro de butilo terciario metálico en un quinto disolvente
10 para obtener un compuesto de Fórmula-V, 7 α -(2-hidroxi-3,3-dimetil-2-butil)-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidronortebaína;



15 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el metal para el haluro de butilo terciario metálico se selecciona de magnesio, litio, cinc y cadmio.

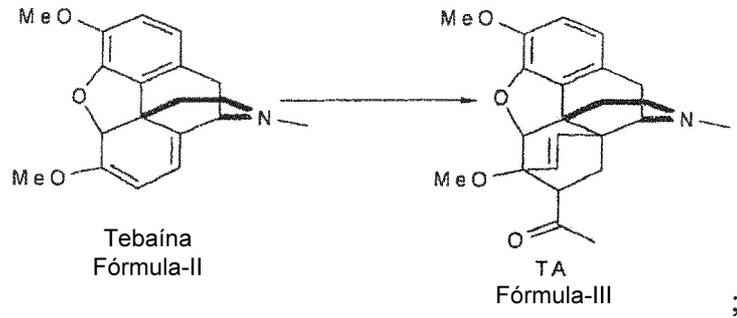
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el quinto disolvente se selecciona de éteres seleccionados del grupo que consiste en éter dialquílico, en donde alquilo se selecciona de grupos alquilo de cadena
20 lineal o cadena ramificada de C1 a C4; éteres cíclicos como tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter; dioxanos; dialcoxietano e hidrocarburos seleccionados de tolueno, hexano y heptano; y mezclas de los mismos.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el quinto disolvente es ciclopentil metil éter.

25

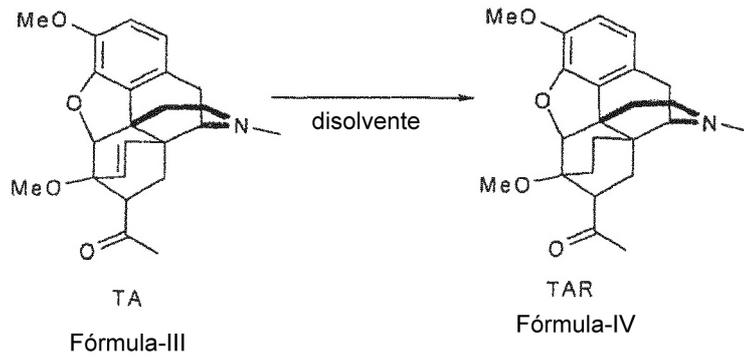
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de Fórmula IV se obtiene poniendo en contacto tebaína de Fórmula II, (5 α)-6,7,8,14-tetrahidro-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinano con metil vinil cetona en un sexto disolvente para obtener un compuesto de Fórmula III, 7 α -acetil-6,14-endo-eteno-
30 6,7,8,14-tetrahidrotebaína;

30



y

- 5 reduciendo el compuesto de Fórmula III mediante hidrogenación catalítica o mediante una reacción de hidrógeno por transferencia catalítica en un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula IV; 7 α -acetil-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína;



10

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la relación de metil vinil cetona con respecto a la tebaína es de 0,5 en volumen.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base es butóxido terciario de potasio.
- 15