

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 997**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2008** **PCT/US2008/056929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2008** **WO08118654**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2008** **E 08732176 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **15.11.2023** **EP 2125824**

54 Título: **Preparación mejorada de oximorfona a partir de oripavina**

30 Prioridad:

23.03.2007 US 896537 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
03.09.2024

73 Titular/es:

SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, MO 63119, US

72 Inventor/es:

WANG, PETER, X.;
JIANG, TAO;
CANTRELL, GARY, L. y
BERBERICH, DAVID, WAYNE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 438 997 T5

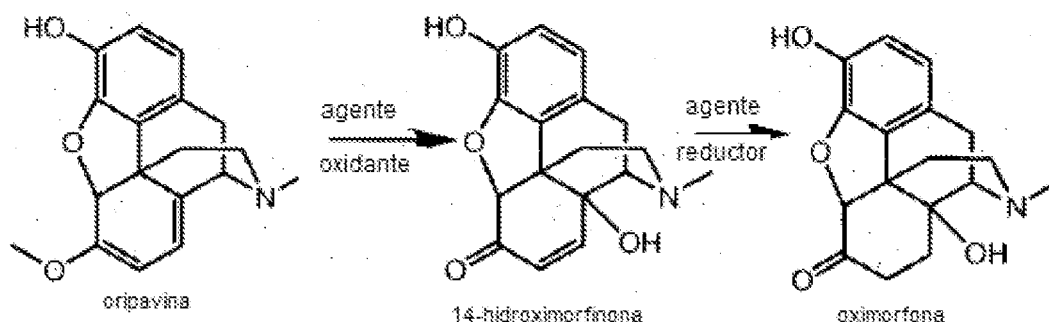
DESCRIPCIÓN

Preparación mejorada de oximorfona a partir de oripavina

Antecedentes de la invención

5 La oximorfona y sus correspondientes derivados de 3-OH morfinano son producidos, de modo convencional, mediante la O-desmetilación de la oxicodona. El rendimiento para estas reacciones varía, generalmente del 30% hasta un valor tan alto como 80%. Estas reacciones son menos deseables que las alternativas, porque el material de partida de oxicodona es caro.

Como alternativa, la oximorfona puede producirse mediante la oxidación de oripavina, seguida de una reducción del intermedio, según se ilustra en el Esquema I:



Esquema 1

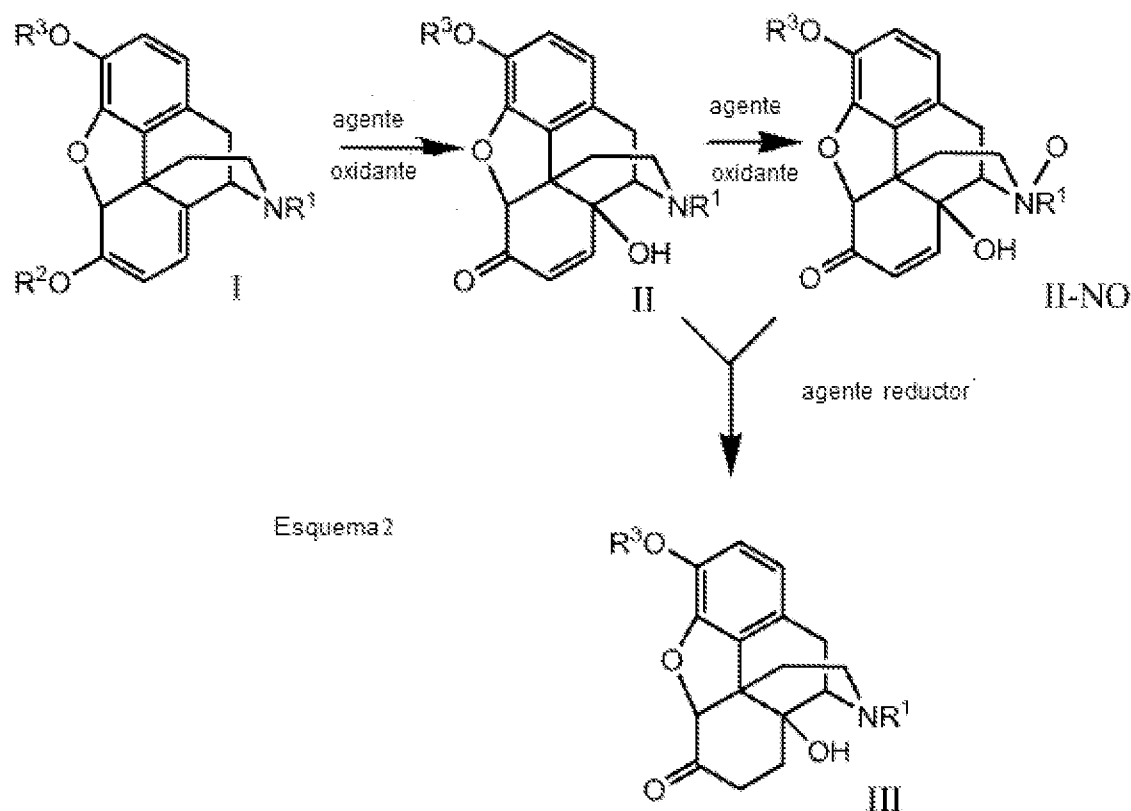
10 La ruta indicada en el esquema I es análoga al procedimiento para preparar oxicodona a partir de tebaína, que se practica ampliamente en la industria. El uso de la oripavina resulta deseable, porque se evita la O-desmetilación de la oxicodona. Por desgracia, el uso de oripavina supone un desafío debido a sus múltiples sitios reactivos debido a la activación de grupos funcionales. Las reacciones del esquema I dan como resultado importantes subproductos que no pueden aislarse ni eliminarse con facilidad, produciendo una pureza y unos rendimientos de la reacción significativamente menores, lo que hace que esta ruta sintética sea poco práctica a escala comercial.

Por lo tanto, es necesario un procedimiento de síntesis mejorado de la oximorfona y otros derivados de morfinano que proporcione una mejora significativa en el rendimiento, así como que se pueda realizar una síntesis en una sola etapa en la que se forme el producto en un único recipiente de reacción sin aislar el intermedio.

20 Coop, Andrew, et al.: "L-Selectride as a General Reagent for the O-Demethylation and N-Decarbomethoxylation of Opium Alkaloids and Derivatives", Journal of Organic Chemistry, 63(13), 4392-4396, 1998, describen la reacción a temperatura ambiente de una mezcla de 4,04 mmoles de la fórmula 3 (oripavina) y 9 mmoles de *m*-CPBA (ácido meta-clorofenoxibenzoico) en un disolvente acuoso ácido que contiene 5,1 mmoles de ácido sulfúrico. Después de 1,5 horas, el *m*-CPBA se neutraliza con metabisulfito de sodio para producir la 14-hidroximorfina de fórmula 7 sin realizar una etapa de reducción. De esta forma se logra un rendimiento de la fórmula 7 del 62%.

25 El documento WO 2005/028483 A1 se refiere a intermedios útiles para la preparación de alcaloides opiáceos, en particular compuestos de morfinano. La invención también se refiere a procedimientos para preparar dichos intermedios y a procedimientos que utilizan estos intermedios para la síntesis de compuestos de morfinano.

Sumario de la invención



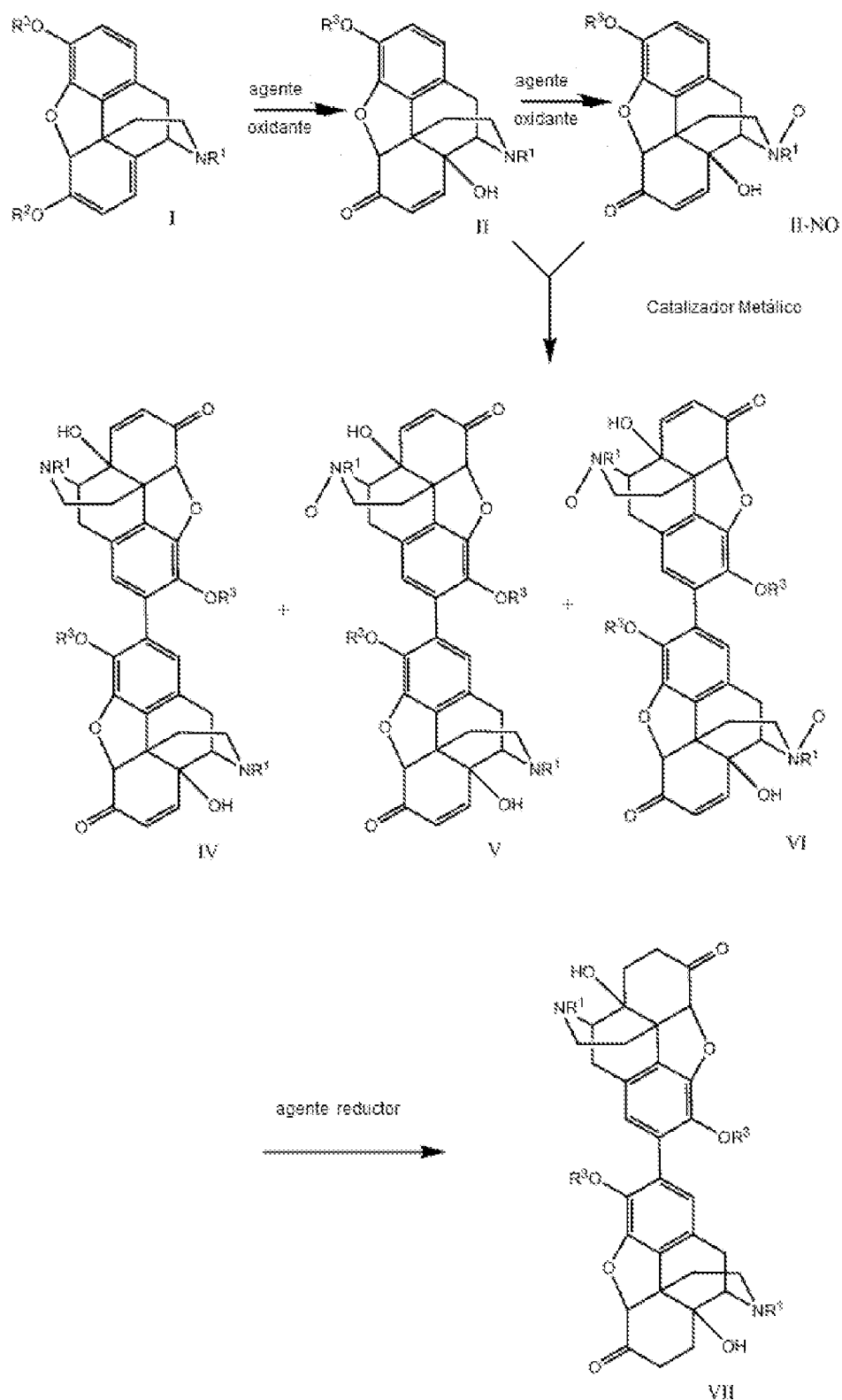
En la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir oximorfona que comprende oxidar oripavina (Fórmula I en la que R^1 y R^2 = metilo, R^3 = H) con un ácido peroxiácido RCO_3H , en el que R es H, un grupo alquilo o un grupo arilo, para formar 14-hidroximorfinona (Fórmula II en la que R^1 = metilo y R^3 = H) y N-óxido de 14-hidroximorfinona (Fórmula II-NO en la que R^1 = metilo y R^3 = H); neutralizar una porción en exceso del peroxiácido con un agente neutralizante, en el que la porción en exceso del peroxiácido es peroxiácido que no reacciona con la oripavina; e hidrogenar catalíticamente la 14-hidroximorfinona y el N-óxido de 14-hidroximorfinona con un agente reductor para formar oximorfona (Fórmula III en la que R^1 y R^3 = H), en el que el agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición.

Descripción detallada

Por lo tanto, se desvela un procedimiento mejorado para la síntesis de oximorfona a partir de la oripavina.

La expresión grupos alquilo, tal como se emplea a lo largo de esta divulgación, se refiere a cualquier grupo alquilo que no interfiera estéricamente con la reacción, e incluye grupos alquilo de cadena lineal, ramificada, sustituidos y cíclicos.

Los subproductos significativos responsables de los bajos rendimientos de la síntesis convencional se han aislado e identificado. La primera etapa del Esquema 2, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula I (oripavina, en la que R^1 y R^2 = metilo, R^3 = H) con al menos un agente oxidante para formar la Fórmula II (14-hidroximorfinona, en la que R^1 = metilo, y R^3 = H), generalmente se produce en aproximadamente 30 minutos. Cualquier porción en exceso sin reaccionar del agente oxidante oxida después el compuesto de fórmula II para formar el N-óxido de fórmula II-NO, a una velocidad más lenta que la oxidación inicial. La porción en exceso del agente oxidante, en combinación con un catalizador metálico, también da como resultado la formación de dímeros-1-1' de acuerdo con la Fórmula IV, V y VI, como se ilustra en El esquema 3 (en el que R^1 = metilo y R^3 = H). La reacción de reducción de estos dímeros puede seguir para formar el dímero-1-1' de acuerdo con la fórmula VII (en la que R^1 = metilo y R^3 = H).

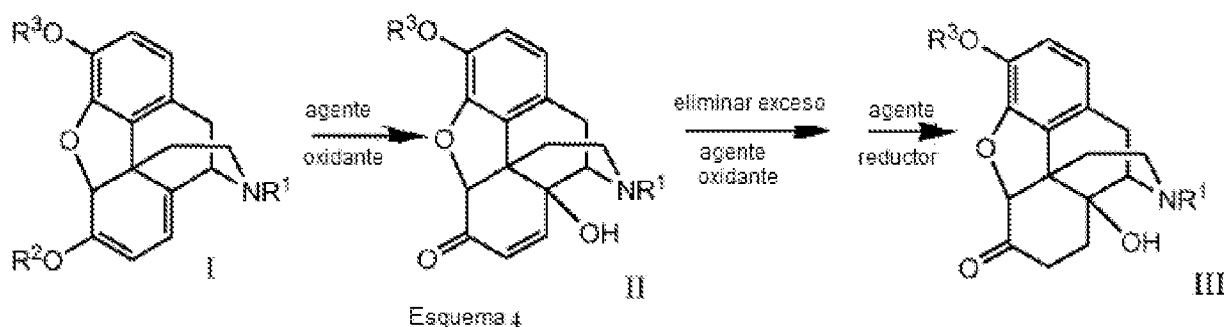


Esquema 3

Los dímeros-1-1' definidos en la presente memoria son más insolubles que la oximorfona y, por tanto, son difíciles de eliminar mediante recristalización. Además, la cristalización repetida a menudo provoca la descomposición del producto. Estos subproductos son importantes, constituyendo tanto como del 15% al 20% del rendimiento, y son la principal razón de que la producción de oximorfona utilizando la oripavina como material de partida haya sido poco

práctica hasta la fecha a escala comercial. Sin embargo, un procedimiento que pudiera reducir o eliminar la formación de dímeros-1-1' no solo proporcionaría una síntesis viable desde el punto de vista comercial, sino que permitiría una síntesis en un solo paso práctico, puesto que no sería necesario aislar el intermedio de 14-hidroximorfina.

Se ha determinado, de modo inesperado, que la inactivación de la reacción de oxidación mediante la eliminación de cualquier porción en exceso del agente oxidante antes de la adición del agente reductor evita la formación de dímeros-1-1'. Este procedimiento inventivo se ilustra en el Esquema 4 (en el que R^1 y R^2 = metilo, R^3 = H). Se hace notar que cualquier subproducto de N-óxido (II-NO) formado por el agente oxidante también se reduce a la fórmula III, tal como se describió anteriormente. Mediante la introducción de una condición de reacción que elimina cualquier exceso de agente oxidante antes de la adición del agente reductor, el presente procedimiento proporciona una síntesis en un solo paso de alto rendimiento y viable desde el punto de vista comercial. Además, puesto que esta reacción es análoga a la producción convencional de oxicodona a partir de tebaina, según se describe en la bibliografía, el presente procedimiento puede realizarse con un equipo de producción convencional.



Generalmente, el compuesto de la Fórmula I se disuelve en un disolvente, para formar una mezcla de reacción. Los disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente capaz de disolver la oripavina, tal como son conocidos en la técnica, e incluyen HOAc, HOAc/agua, R^5CO_2H , R^5CO_2H/H_2O , $R^5CO_2H/H_2O/R^6OH$, $R^5CO_2H/H_2O/THF$, ácido inorgánico/ H_2O , ácido inorgánico/ H_2O/R^6OH , ácido inorgánico/ H_2O/THF y sus mezclas, en los que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H, un grupo alquilo de 1-20 carbonos, preferentemente de 1-8 carbonos, y un grupo arilo. Los ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados incluyen HCl, H_2SO_4 , H_3PO_4 , $MeSO_3H$, ácido toluensulfónico y sus mezclas. Los ejemplos de agentes oxidantes son peroxiácidos o sus mezclas.

El compuesto de la Fórmula II se forma cuantitativamente cuando un equivalente de al menos un peroxiácido de fórmula R^7CO_3H , en la que R^7 se selecciona de H, un alquilo de 1-20 carbonos, más preferentemente de 1-8 carbonos, o un grupo arilo. El peroxiácido se añade bajo condiciones ácidas, menores que aproximadamente pH 7, generalmente de pH 0 a pH 6, siendo preferido de aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 4.

Los peroxiácidos adecuados incluyen HCO_3H , CH_3CO_3H , m- $ClC_6H_4CO_3H$, $C_6H_4CO_3H$ y sus mezclas.

Si la oripavina se oxida con un peroxiácido, y después se realiza una hidrogenación catalítica sin añadir un reactivo para extinguir el exceso de peroxiácido o de peróxido de hidrógeno u otros reactivos de oxidación, la proporción de peroxiácido o peróxido de hidrógeno u otros reactivos de oxidación a compuesto de fórmula I en la mezcla de reacción influye en la velocidad de oxidación y la pureza del producto. Tal como se observa en la Tabla 1, a medida que aumenta la proporción en peso de peroxiácido a oripavina utilizada desde 0,70 g en la Entrada 1 hasta 0,85 g en la Entrada 3, el porcentaje de bisoximorfona producido aumenta desde 7% a 25%, respectivamente (Entradas no cubiertas por la invención reivindicada). La tabla ilustra la importancia de la invención para la reducción de las impurezas de dímeros.

Tabla 1

Entradas	CH_3CO_3H añadido	oximorfona:bisoximorfona
1	0,70 gramos por gramo de oripavina	86:7
2	0,78 gramos por gramo de oripavina	89:10
3	0,85 gramos por gramo de oripavina	73:25

La reacción de oxidación preferentemente se realiza a una temperatura mayor que la temperatura a la que se congela el disolvente, generalmente de aproximadamente 0 °C a 10 °C, y por debajo de la cual aumenta la producción de subproductos, generalmente de aproximadamente 40 °C a 50 °C. El pH de la mezcla de reacción de oxidación se mantiene lo suficientemente alto como para evitar que la oxidación del doble enlace sea significativa, y lo suficientemente baja como para evitar que se produzca una cantidad significativa del derivado de N-óxido (y grupo fenoxilo, en el que $R^3 = H$). Por tanto, el pH generalmente es de aproximadamente pH 2 a pH 4.

En el procedimiento de la presente invención, cualquier agente oxidante que no sea consumido por la reacción de oxidación se considera la porción en exceso o sin reaccionar; por ejemplo, peroxiácido sin reaccionar. El exceso de agente oxidante se retira de la mezcla de reacción, extinguiendo con ello la reacción de oxidación antes de la adición del catalizador metálico para convertir el intermedio de fórmula II (14-hidroximorfinona, en la que $R^1 = \text{metilo}$, $R^3 = H$) en el producto de fórmula III (oximorfona, en la que $R^1 = \text{metilo}$, $R^3 = H$).

La porción en exceso de agente oxidante se neutraliza mediante la adición de un agente neutralizante (que reduce el agente oxidante). La porción en exceso incluye el agente oxidante, u oxidante, así como cualquier otro oxidante presente en la mezcla de reacción como subproducto o impureza, tal como H_2O_2 . El agente neutralizante es un reactivo reductor de peroxiácido que puede reaccionar con el peroxiácido y para reducir R^7CO_3H a R^7CO_2H , en los que R^7 es un grupo H, alquilo o alquilo sustituido, tal como se definió anteriormente.

Los agentes neutralizantes adecuados para esta etapa incluyen $H_2C_2O_4$, ácido hipofosforoso, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido ascórbico, $NaNO_2$, NaS_2O_4 , Na_2SO_3 , sales de hidrazina, R^8CHO (en la que R^8 se selecciona de H, alquilo de 1-20, más preferentemente 1-8 carbonos, o un grupo fenilo o fenilo sustituido), dióxido de azufre, hidrosulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído, diimida, hidrazina, hipofosforoso, trifenilfosfina y sus mezclas.

De forma inesperada, la reacción del agente reductor de peroxiácido no tiene un efecto reductor significativo sobre el intermedio (14-hidroximorfinona, en el que $R^1 = \text{metilo}$, $R^3 = H$).

Después de neutralizar el exceso de agente oxidante con el agente reductor de peroxiácido, el compuesto intermedio de la Fórmula II (14-hidroximorfinona, en la que $R^1 = \text{metilo}$, $R^3 = H$) puede convertirse/reducirse al producto de fórmula III (oximorfona, en la que $R^1 = \text{metilo}$, $R^3 = H$) mediante procedimientos reductores conocidos en la técnica. Se utiliza el hidrógeno en presencia de al menos un catalizador de metal de transición como agente reductor catalítico en la reacción de hidrogenación catalítica. Los catalizadores de metal de transición adecuados incluyen Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C, Ir/C, Ni/C, PtO_2 , Ni-Raney, catalizador de Wilkinson y sus mezclas.

El procedimiento de la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la síntesis de oximorfona a partir de oripavina. La oripavina se añade con agitación a un disolvente, tal como $AcOH/H_2O$, para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfría de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C y se mantiene en un baño de hielo mientras se añade CH_3CO_3H como agente oxidante para convertir la oripavina en 14-hidroximorfinona. La reacción de la oripavina con el ácido peroxiacético forma 14-hidroximorfinona, y puede incluir el derivado de N-óxido de 14-hidroximorfinona. Cualquier exceso de ácido peroxiacético sin reaccionar se retira/neutraliza mediante la adición de ácido ascórbico. La mezcla de reacción después se hidrogena catalíticamente con Pd/C para producir oximorfona. La adición del ácido ascórbico como agente neutralizante para extinguir la reacción de oxidación evita la formación de subproductos de dímeros-1-1', aumentando el rendimiento de la oximorfona. El rendimiento típico de la oximorfona producida utilizando el procedimiento de la presente invención generalmente es mayor que 80%, preferiblemente mayor que 90%, y lo más preferiblemente mayor que 95%.

La mejora en el rendimiento de la presente invención se ilustra en la Tabla 2. La Entrada 1, formada de acuerdo con el Ejemplo 6 en la presente memoria (sin la adición de reactivo de inactivación, no cubierto por la invención reivindicada), muestra 30% de dímero producido por la reacción de oxidación, y 28% después de la posterior reacción de reducción. La entrada 2, según el ejemplo 7 en la presente (con la adición de reactivo de extinción, en este ejemplo ácido ascórbico) muestra 1% de dímero-1-1' después de la reacción de oxidación con extinción, y 2% de dímero-1-1' después de la reacción de reducción. Bajo condiciones óptimas, se han observado unas proporciones de dímero-1-1' a oximorfona menores que 0,1%.

Tabla 2

Entradas	Suma de derivados de 14-OH-morfinona: suma de derivados de bis-14-OH-morfinona	oximorfona: bisoximorfona
1	30:67	28:69
2	97:1	93:2

En una realización alternativa de la presente invención, también se ha descubierto que el porcentaje de fórmula II-NO formado puede aumentar, si se desea, manipulando las condiciones de reacción. El compuesto de la Fórmula II-NO

(N-óxido de 14-hidroximorfinona, en la que R^1 = metilo) se forma como el producto principal cuando se añade un exceso de al menos dos equivalencias del agente oxidante al compuesto de la Fórmula I (oripavina, en la que R^1 y R^2 = metilo, R^3 = H) o se añade al menos un equivalente del agente oxidante al compuesto de la Fórmula II (14-hidroximorfinona, en la que R^1 = metilo, R^3 = H).

- 5 En un ejemplo ilustrativo de la formación de un N-óxido, se añade un exceso de ácido peroxiacético a la oripavina como agente oxidante, dando como resultado N-óxido de 14-hidroximorfinona como el producto principal. El compuesto de N-óxido de 14-hidroximorfinona entonces puede convertirse en oximorfona mediante una hidrogenación catalítica.
- 10 En una realización alternativa no cubierta por la invención reivindicada, las condiciones de reacción pueden manipularse para aumentar el porcentaje de dímeros-1-1' de la Fórmula IV, V y VI formados, si se desea. Se ha determinado que la presencia de un exceso de reactivo de oxidación, así como un exceso de catalizador metálico en la reacción convencional ilustrada en el esquema II, aumenta el porcentaje de dímeros-1-1' formados. Además, se ha determinado que la proporción de dímeros-1-1' al producto de fórmula III aumenta a medida que aumenta el exceso de reactivo de oxidación en presencia de la misma cantidad de catalizador metálico.
- 15 Los ejemplos ilustrativos de la formación de dímeros-1-1' incluyen: la formación de bis-14-hidroximorfinona por la dimerización de 14-hidroximorfinona en presencia de un peroxiácido y un catalizador de metal de transición; la formación de N-óxido de bis-14-hidroximorfinona por la dimerización del N-óxido de 14-hidroximorfinona en presencia de un peroxiácido y un catalizador de metal de transición; y la formación de dímero-1-1' de la 14-hidroximorfinona y del N-óxido de 14-hidroximorfinona por la dimerización mixta de 14-hidroximorfinona y N-óxido de 14-hidroximorfinona en presencia de un peroxiácido y un catalizador de metal de transición. En cada uno de estos ejemplos, el peroxiácido puede ser al menos un R^7CO_3R , en el que R^7 se selecciona de grupos H, alquilo y alquilo sustituido, según se definió anteriormente, y el catalizador de metal de transición puede ser Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C, Ir/C, Ni y sus mezclas.
- 20

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 14-hidroximorfinona

- 25 En un matraz de 200 ml, se disolvió oripavina seca (10,00 g, 95% en p/p) en HOAc/H₂O (1:4, 100 ml) y se enfrió de 5 °C a 10 °C. Se añadió ácido peroxiacético, CH₃CO₃H (9,1 ml, 32% en p/p) a lo largo de 3 minutos y la mezcla de reacción se agitó de 5 °C a 10 °C durante 30 minutos. Los datos de HPLC demuestran que la reacción se ha completado. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta 25 °C durante 30 minutos. Se añadió H₇C₂O₄ (3,0 g) a la mezcla de reacción, y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después de calentó hasta 50 °C durante 30 minutos. La disolución se ensayó mediante HPLC y se observó una conversión >99%.
- 30

Ejemplo 2: Preparación de oximorfona

- A la disolución producida en el Ejemplo 1 se le añadió 1,0 g de Pd al 10%/C y se agitó durante 10 minutos. En el matraz se hizo el vacío y se rellenó con nitrógeno 4 veces. Después se hizo el vacío y se rellenó con hidrógeno 4 veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (413,68 kPa) a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El residuo sólido resultante se lavó con la disolución de HOAc/H₂O (1:4, 20 ml). La disolución se ensayó mediante HPLC y se observó una conversión >99% desde la 14-hidroximorfinona. El rendimiento para el producto en la disolución antes del aislamiento fue del 95% de oripavina a oximorfona. La pureza de la oximorfona es >95% (% de área del pico) y la proporción de oximorfona a bis-1,1'-oximorfona es >99:1. La disolución se extrajo con CHCl₃ (2 x 10 ml) y después heptano (15 ml). La capa acuosa se enfrió de 0 °C a 10 °C. Se añadieron 55 ml de KOH (al 50% en p/p en agua) lentamente y el pH de la mezcla se ajustó a 8-9. La temperatura de la reacción se mantuvo a <30 °C durante la adición. Se formó un precipitado a medida que la mezcla de reacción se agitaba de 0 °C a 10 °C durante 1 hora antes de la filtración. El sólido se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó para producir 6,15 g del producto. El filtrado y los lavados reunidos contenían 2,4 g del producto, medido mediante HPLC.
- 35
- 40

Ejemplo 3 Entrada 1 de la Tabla 1 (no cubierto por la invención reivindicada):

- 45 Se disolvió oripavina (10 g) en HOAc/H₂O (2:3, 50 ml, 5,0 ml por g de oripavina). Se añadió CH₃CO₃H (al 32% en p/p) (7,0 g, 0,7 g/g de oripavina) a la solución de oripavina y se agitó a 10 °C durante 5 minutos. Se añadió Pd al 5%/C (1,0 g, 0,1 g por g de oripavina) a la mezcla de reacción bajo hidrógeno (413,68 kPa) a temperatura ambiente durante 60 min, y después la temperatura aumentó hasta 80 °C durante 1,5 horas. Ejemplo 4 Entrada 2 de la Tabla 1 (no cubierto por la invención reivindicada):
- 50 Se disolvió oripavina (10 g) en HOAc/H₂O (2:3, 50 ml, 5,0 ml por g de oripavina). Se añadió CH₃CO₃H (al 32% en p/p) (7,8 g, 0,78 g/g de oripavina) a la solución de oripavina y se agitó a 10 °C durante 5 minutos. Se añadió Pd al 5%/C (1,0 g, 0,1 g por g de oripavina) a la mezcla de reacción bajo hidrógeno (413,68 kPa) a temperatura ambiente durante 60 min, y después la temperatura aumentó hasta 80 °C durante 1,5 horas.

Ejemplo 5 Entrada 3 de la Tabla 1 (no cubierto por la invención reivindicada):

Se disolvió oripavina (10 g) en HOAc/H₂O (2:3, 50 ml, 5,0 ml por g de oripavina). Se añadió CH₃CO₃H (al 32% en p/p) (8,5 g, 0,85 g/g de oripavina) a la solución de oripavina y se agitó a 10 °C durante 5 minutos. Se añadió Pd al 5%/C (1,0 g, 0,1 g por g de oripavina) a la mezcla de reacción bajo hidrógeno (413,68 kPa) a temperatura ambiente durante 60 min, y después la temperatura aumentó hasta 80 °C durante 1,5 horas.

Ejemplo 6 Entrada 1 de la Tabla 2 (no cubierto por la invención reivindicada):

Se disolvió oripavina (2,0 g) en HOAc/H₂O (2:3, 20 ml). Se añadió CH₃CO₃H (al 32% en p/p, 1,33 ml) a la solución de oripavina. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió Pd al 5%/C (0,2 g) a la mezcla de reacción bajo hidrógeno (413,68 kPa) a temperatura ambiente durante 60 min, y después la temperatura aumentó hasta 80 °C durante 1,5 horas.

Ejemplo 7 Entrada 2 de la Tabla 2

Se disolvió oripavina (2,0 g) en HOAc/H₂O (2:3, 20 ml). Se añadió CH₃CO₃H (al 32% en p/p, 1,33 ml) a la solución de oripavina, seguido de la adición de ácido ascórbico (1,2 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió Pd al 5%/C (0,1 g por g de oripavina) a la mezcla de reacción bajo hidrógeno (413,68 kPa) a temperatura ambiente durante 60 min, y después la temperatura aumentó hasta 80 °C durante 1,5 horas.

Ejemplo 8: Preparación de oximorfona utilizando ácido ascórbico para neutralizar el exceso de ácido peroxiacético o peróxido de hidrógeno

Se añadió HOAc (30 ml) y agua (120 ml) a un matraz de 250 ml (pH = 2,6, aproximadamente 150 ml). Con el agitador en funcionamiento, se cargó oripavina (30,00 g, ensayada para constituir 96% en p/p, contiene 97 mmol de oripavina) al matraz (pH final = 3,66). Se liberó calor y la disolución final alcanzó 25 °C desde 20 °C, pH = 3,66. La mezcla de reacción se enfrió de 5 °C a 10 °C, y se añadió CH₃CO₃H (23,4 g, que contiene ácido peroxiacético al 33% en p/p y H₂O₂ al 5,34% que contiene 97 mmol de ácido peracético) a lo largo de 10 minutos. Se liberó calor durante la adición, y la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 15 °C (principalmente de 10 °C a 15 °C) durante la adición mediante un baño de agua helada. El baño de enfriamiento se retiró después de completar la adición. La temperatura de la mezcla de reacción era de 10 °C en ese momento. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más después de retirar el baño de enfriamiento, y la temperatura final alcanzó 15 °C. Se añadió ácido ascórbico (1,5 g) a la mezcla de reacción. La disolución se calentó hasta 35 °C a lo largo de un periodo de 30 minutos y se mantuvo a 35 °C durante 1 hora después. La mezcla de reacción se trasladó a un matraz a presión (350 ml) para la reacción de reducción. El matraz para la oxidación se lavó con HOAc al 2% (en v/v, 2 x 7,5 ml). Los lavados se trasladaron al matraz de reducción. Se añadió 1,0 g de Pd al 10%/C y el matraz se bombeó/purgó primero con nitrógeno y después con hidrógeno, cada uno 4 veces. El matraz se sometió a 4 ciclos de vacío e hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (413,68 kPa) de 85 °C a 90 °C (baño de aceite a 90 °C) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 35 °C y se filtró. El sólido recuperado se lavó con una disolución de HOAc al 2%/H₂O (en v/v, 3 x 15 ml). El rendimiento de la oximorfona formada en la disolución se calculó mediante un análisis de HPLC: 95%.

Ejemplo 9: Preparación de oximorfona utilizando NaHSO₃ para neutralizar el exceso de ácido peroxiacético

Se añadió HOAc (30 ml) y agua (120 ml) a un matraz de 250 ml (pH = 2,6, aproximadamente 150 ml). Con agitación, se cargó oripavina (30,00 g, ensayada para constituir 96% en p/p, contiene 97 mmol de oripavina) al matraz (pH final = 3,6). Se liberó calor y la disolución final alcanzó 25 °C desde 20 °C, pH = 3,6. La mezcla de reacción se enfrió de 5 °C a 10 °C, y accionó el nitrógeno. Se añadió CH₃CO₃H (23,4 g, al 32% en p/p, 33,1% titulado con tiosulfato de sodio, contiene H₂O₂ al 5,34%, contiene 97 mmol de ácido peracético) a lo largo de 10 minutos. Se liberó calor durante la adición, y la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 15 °C (de 10 °C a 15 °C) durante la adición mediante un baño de agua helada. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó de 20 °C a 25 °C y se agitó durante 30 minutos más. Se añadió NaHSO₃ (1,5 g) y la disolución se calentó hasta 35 °C y se mantuvo a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trasladó a un matraz a presión (matraz de 350 ml) para la reacción de reducción. El matraz para la oxidación se lavó con HOAc al 2% (en v/v, 2 x 7,5 ml). Los lavados se trasladaron al matraz de reducción. Se añadió 1,0 g de Pd al 10%/C y el matraz se bombeó/purgó primero con nitrógeno y después con hidrógeno. El matraz se sometió a 4 ciclos de vacío y llenado con hidrógeno. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (413,68 kPa) de 85 °C a 90 °C (baño de aceite a 90 °C) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 35 °C y se filtró. El sólido recuperado se lavó con una disolución de HOAc al 2%/H₂O (en v/v, 3 x 15 ml). La disolución pesó 252,59 g, se tomaron 0,7057 g de la disolución original y se diluyeron hasta 50,0 ml para el análisis de HPLC. El rendimiento calculado fue 95%.

Ejemplo 10: Preparación de oximorfona utilizando ácido oxálico, H₂C₂O₄, para neutralizar el exceso de ácido peroxiacético

Se añadió ácido acético glacial, HOAc (30 ml) y agua (120 ml) a un matraz de 250 ml (pH = 2,6, aproximadamente 150 ml). Con el mecanismo de agitación en funcionamiento, se cargó oripavina (30,00 g, ensayada para constituir 96% en p/p, contiene 97 mmol de oripavina) al matraz. Se liberó calor y la disolución final alcanzó 25 °C desde 20 °C, pH = 3,66.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10 °C, y se añadió CH₃CO₃H (23,4 g, que contiene ácido peroxiacético al 33% en p/p y H₂O₂ al 5,34%, 97 mmol de ácido peracético) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más después de retirar el baño de enfriamiento, y la temperatura final alcanzó 15 °C. Se añadió H₂C₂O₄ (1,5 g) a la mezcla de reacción, y la disolución se calentó hasta 35 °C a lo largo de un periodo de 30 minutos y se mantuvo a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trasladó a un matraz a presión (350 ml) para la reacción de reducción. El matraz para la oxidación se lavó con HOAc al 2% (en v/v, 2 x 7,5 ml). Los lavados se trasladaron al matraz de reducción. Se añadió 1,0 g de Pd al 10%/C y el matraz se bombeó/purgó primero con nitrógeno y después con hidrógeno, cada uno 4 veces. El matraz se sometió a 4 ciclos de vacío e hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (413,68 kPa) de 85 °C a 90 °C (baño de aceite a 90 °C) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 35 °C y se filtró. El sólido recuperado se lavó con una disolución de HOAc al 2%/H₂O (en v/v, 3 x 15 ml). El rendimiento de la oximorfona formada en la disolución se calculó mediante un análisis de HPLC: 95%.

Ejemplo 11 (no cubierto por la invención reivindicada). Preparación de oximorfona utilizando una termodescomposición para neutralizar el exceso de ácido peroxiacético

Se añadió HOAc (30 ml) y agua (120 ml) a un matraz de 250 ml (pH = 2,6, aproximadamente 150 ml). Con el mecanismo de agitación en funcionamiento, se cargó oripavina (30,00 g, ensayada para constituir 96% en p/p, contiene 97 mmol de oripavina) al matraz. Se liberó calor y la disolución final alcanzó 25 °C desde 20 °C, pH = 3,66. La mezcla de reacción se enfrió a 5 ~ 10 °C, y se añadió CH₃CO₃H (23,4 g, que contiene ácido peroxiacético al 33% en p/p y H₂O₂ al 5,34%, 97 mmol de ácido peracético) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más después de retirar el baño de enfriamiento, y la temperatura final alcanzó 15 °C. La disolución se calentó hasta 55 °C a lo largo de un periodo de 30 minutos y se mantuvo a 55 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trasladó a un matraz a presión (350 ml) para la reacción de reducción. El matraz para la oxidación se lavó con HOAc al 2% (en v/v, 2 x 7,5 ml). Los lavados se trasladaron al matraz de reducción. Se añadió 1,0 g de Pd al 10%/C y el matraz se bombeó/purgó primero con nitrógeno y después con hidrógeno, cada uno 4 veces. El matraz se sometió a 4 ciclos de vacío e hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (413,68 kPa) de 85 °C a 90 °C (baño de aceite a 90 °C) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 35 °C y se filtró. El sólido recuperado se lavó con una disolución de HOAc al 2%/H₂O (en v/v, 3 x 15 ml). El rendimiento de la oximorfona formada en la disolución se calculó mediante un análisis de HPLC: 85%.

Ejemplo 12: Un procedimiento convencional para preparar oximorfona a partir de oripavina

El siguiente procedimiento se practicó varias veces en laboratorio en una escala de 30 g. Se utilizó oripavina seca (30 g) para calcular los reactivos necesarios para la reacción.

Oxidación de oripavina:

Se añadió HOAc (0,5 ml por g de oripavina) y agua (4,5 ml por g de oripavina) a un matraz (pH = 2,6) y se comenzó la agitación. Se cargó la oripavina secada (ensayada para constituir 96% en p/p) al matraz. Se liberó calor y la disolución final alcanzó 25 °C desde 20 °C, pH = 3,6. La mezcla de reacción resultante se enfrió de 5 °C a 10 °C, y se inició un barrido de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió CH₃CO₃H (al 32% en p/p, 0,78 g por g de oripavina) a lo largo de 10 a 30 minutos. Se liberó calor durante la adición, y la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 15 °C (de 10 °C a 15 °C la mayor parte del tiempo) utilizando un baño de agua helada durante la adición. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos. Se añadió ácido ascórbico (0,05 por g de oripavina). La mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C y se mantuvo a 35 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trasladó a un matraz a presión para la hidrogenación. El matraz para la oxidación se lavó con HOAc al 2% (en v/v, 2 x 0,25 ml por g de oripavina). Los lavados se trasladaron al matraz de hidrogenación.

Reducción de 14-hidroximorfinona:

Se añadió Pd al 10%/C (0,15 g por g de oripavina). El matraz se bombeó/purgó primero con nitrógeno y después con hidrógeno cuatro veces. Después se sometió cuatro veces a un vacío y relleno de hidrógeno. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (413,68 kPa) de 85 °C a 90 °C (baño de aceite a 90 °C) durante 4,5 horas. Se avanza si la HPLC muestra que la reducción es completa (14-OH-morfina < 0,1%). Se añadió más Pd al 10%/C (0,1 g por g de oripavina) y la operación se repite si la HPLC muestra que la reducción no es completa (14-OH-morfina > 0,1%). La mezcla se enfrió hasta 35 °C y se filtró. El sólido resultante se lavó con una disolución de HOAc al 2%/H₂O (en v/v, 3 x 0,5 ml por g de oripavina).

Aislamiento de la oximorfona como producto bruto:

Al anterior filtrado se le añadió NaHSO₃ (0,1 g por g de oripavina) y se inició el barrido de nitrógeno. Se cargó hidróxido de sodio, NaOH, al 50% (1,33 g por g de oripavina) (pH = aproximadamente 6,6). La temperatura alcanzó 35 °C durante la carga. El pH se ajustó con más NaOH al 50% (aproximadamente 0,15 ml por g de oripavina) hasta 7,0. Nota: el valor del pH demora de 3 a 5 minutos en equilibrarse. El ajuste del pH se repitió hasta que el cambio del pH fue de +/- 0,2 a lo largo de 5 minutos. El pH se ajustó de 6,0 a 7,0 con NaOH al 50% o HOAc si fue necesario. La disolución se calentó y se agitó a 38 °C (de 35 °C a 80 °C) durante 2 horas para formar una disolución de color marrón claro (el pH cambia en +/- 0,2). La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente (20 °C). Se añadió hidróxido de

amonio concentrado, c-NH₄OH (0,5 ml por g de oripavina) para formar un precipitado (pH = 9,0 a 10,0). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el sólido resultante se lavó con agua (3 x 1 ml por g de oripavina). El sólido se secó bajo un flujo de aire a temperatura ambiente durante 1 hora para producir el producto como un sólido de color tostado.

5 Purificación de la oximorfona:

La torta húmeda se cargó a un matraz. Se cargó agua (8 x 1 g por g de oripavina). La agitación se puso en funcionamiento y se inició el barrido de nitrógeno. Se añadió c-HCl (0,3 ml por g de oripavina) para formar una disolución (pH = aproximadamente 4 a 5). Se realizó un tratamiento con carbón y una filtración cuando el color se hizo oscuro. Se añadió c-NH₄OH (aproximadamente 1 ml por g de oripavina) para ajustar el pH = aproximadamente 9 a 10 para formar un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró y se lavó con agua (5 x 1 ml por g de oripavina). El sólido resultante se secó bajo un flujo de aire a temperatura ambiente o 1 hora para producir un sólido. El sólido se volvió a secar al vacío de laboratorio a 75 °C durante 16 horas para producir el producto como un sólido de color tostado. El peso del sólido debería variar de 0,8 g 1,0 g por g de oripavina con el área del pico >95%, del 90% al 95% en p/p, y un contenido en agua del 3% al 5%.

15 Habiendo descrito la invención en detalle, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse modificaciones de la invención sin apartarse de su alcance. Por tanto, no se pretende que el alcance de la invención esté limitado a las realizaciones específicas descritas. Por el contrario, se pretende que las reivindicaciones adjuntas determinen el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir oximorfona que comprende:
 - a) oxidar la oripavina con un peroxiácido RCO_3H , en el que R es H, un grupo alquilo o un grupo arilo, para formar 14-hidroximorfinona y N-óxido de 14-hidroximorfinona;
 - 5 b) neutralizar una porción en exceso del peroxiácido con un agente neutralizante, en el que la porción en exceso del peroxiácido es el peroxiácido que no reacciona con la oripavina; y
 - c) hidrogenar catalíticamente la 14-hidroximorfinona y el N-óxido de 14-hidroximorfinona con un agente reductor para formar oximorfona, en el que el agente reductor es hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la oximorfona formada representa un rendimiento mayor que 80%, un rendimiento mayor que 90%, o un rendimiento mayor que 95%.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el grupo alquilo del peroxiácido tiene de 1 a 20 carbonos.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el al menos un peroxiácido se selecciona del grupo que consiste en HCO_3H , $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ y sus mezclas.
- 15 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente neutralizante se selecciona del grupo que consiste en $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, ácido hipofosforoso, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido ascórbico, NaNO_2 , NaS_2O_4 , Na_2SO_3 , sales de hidrazina, R^8CHO (en la que R^8 se selecciona de H, alquilo de 1-20, más preferentemente 1-8 carbonos, o un grupo fenilo o fenilo sustituido), dióxido de azufre, hidrosulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído, diimida, hidrazina, hipofosforoso, trifenilfosfina y sus mezclas.
- 20 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el catalizador de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C, Ir/C, Ni/C, PtO_2 , Ni-Raney, catalizador de Wilkinson y sus mezclas.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento se logra en un único recipiente de reacción sin aislar la 14-hidroximorfinona.