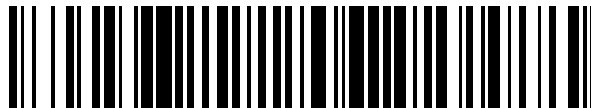


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 855**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2016** **E 16382245 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 3252055**

54 Título: **Proceso para la obtención de 3,14-diacetiloximorfona a partir de oripavina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.02.2019**

73 Titular/es:

**ALCALIBER INVESTIGACIÓN DESARROLLO E INNOVACIÓN SLU (100.0%)**  
**Autovía 50-B, Polígono Industrial Campollano**  
**02007 Albacete, ES**

72 Inventor/es:

**MITCHELL, MELVILLE;**  
**VÁZQUEZ CRUZ, SANTIAGO;**  
**LUKACH CASTORE, ANDRÉS E.;**  
**LOZANO VENTURA, ÓSCAR y**  
**CASTAÑE ABRADO, JOAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 701 855 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**

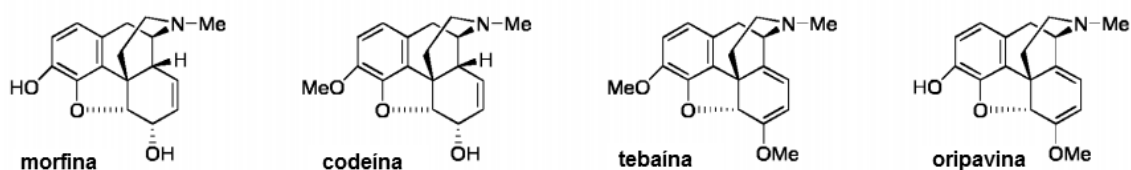
Proceso para la obtención de 3,14-diacetiloximorфона a partir de oripavina

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la obtención de 3,14-diacetiloximorфона a partir de oripavina.

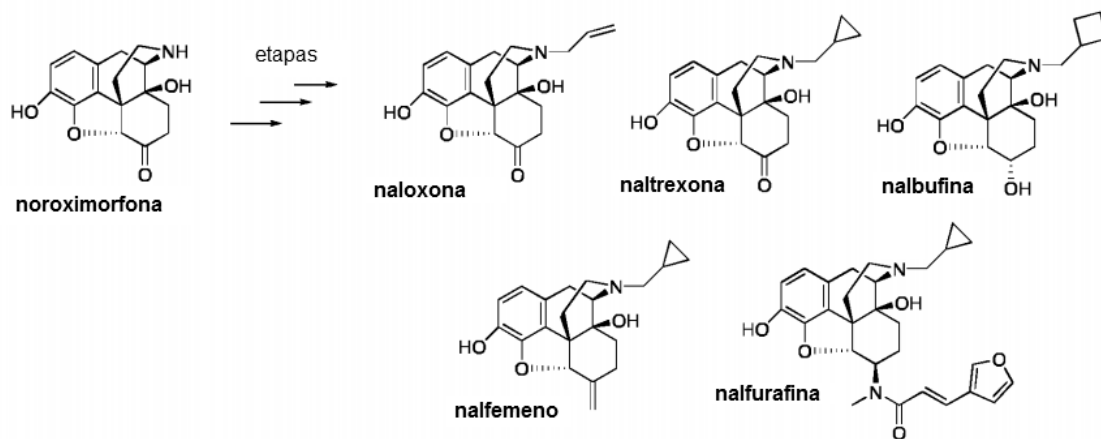
**10 Antecedentes de la invención**

Los alcaloides opiáceos, obtenidos a partir de las plantas de la adormidera de la familia *Papaveraceae*, incluyen algunos de los fármacos con mayor potencia de acción y utilidad clínica para inducir analgesia y además son agentes útiles para inducir el sueño en presencia de dolor y como agentes antitusivos. Algunos opiáceos de origen natural a modo de ejemplo incluyen morfina, codeína, tebaína y oripavina.



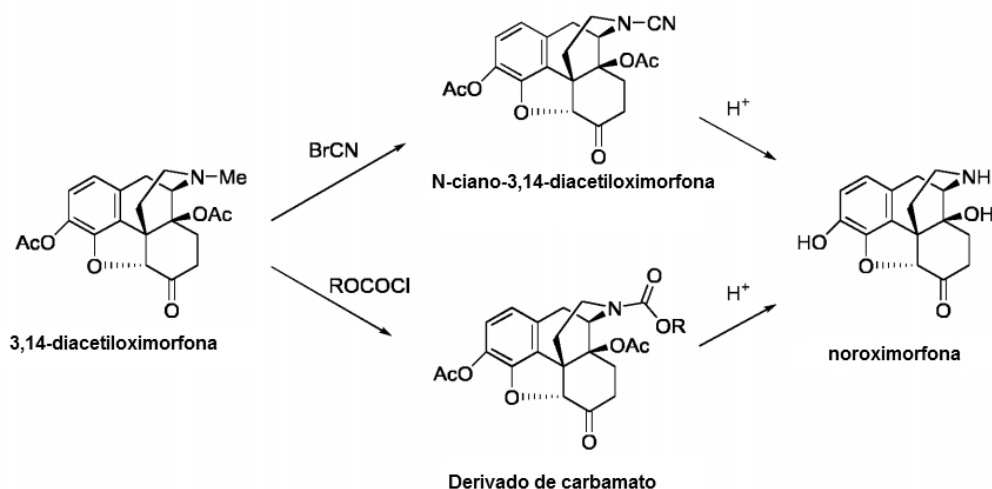
A pesar de sus valiosas propiedades clínicas, la morfina tiene un gran número de efectos negativos dado que deprime la respiración, y causa estreñimiento y retención urinaria. Lo más importante, si se administra durante un periodo prolongado de tiempo, los pacientes desarrollan tolerancia al efecto analgésico, de modo que se debe aumentar la dosis, y se puede desarrollar dependencia a la morfina y los compuestos relacionados.

Por estas razones, se han dirigido esfuerzos exhaustivos hacia la semisíntesis de moléculas de tipo morfina con propiedades analgésicas pero con menores efectos secundarios adictivos indeseables, tales como la nalorfina, que conserva las propiedades analgésicas pero también actúa como antagonista narcótico para invertir muchos de los efectos secundarios indeseados de la morfina. Algunos de ellos incluyen 14-hidroxiderivados tales como los fármacos usados clínicamente naloxona, naltrexona y nalbufina. La noroximorфона, un alcaloide semisintético, es el compuesto intermedio común para la síntesis de naloxona, naltrexona, nalmefero, nalbufina y nalfurafina.



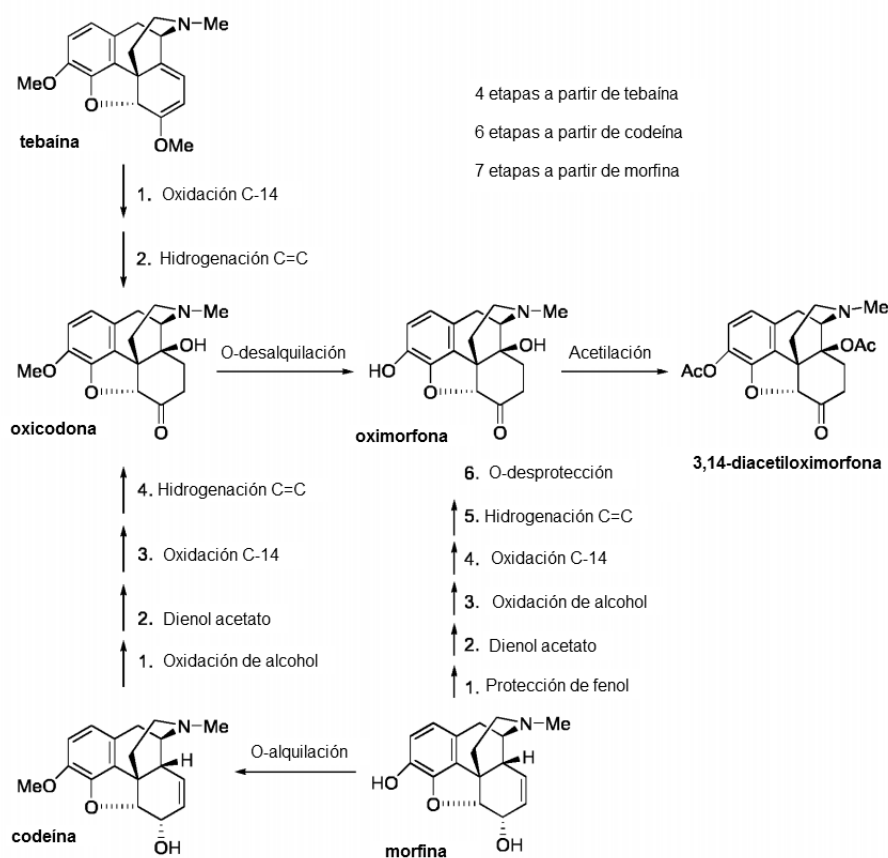
La fabricación de noroximorфона a partir de 3,14-diacetiloximorфона es un método descrito en la técnica que se muestra en el siguiente esquema:

35



La *N*-desalquilación se lleva a cabo por lo general con bromuro de cianógeno en cloroformo (por ejemplo, documento de Patente US3254088, Norton *et al.* J. Med. Chem. 1973, 16, 556), o con cloroformatos, tales como cloroformiato de vinilo (por ejemplo, documento de Patente US4141897, Olofson *et al.*, Tetrahedron Lett. 1977, 1567-1570), cloroformiato de tricloroetilo (por ejemplo, documento de Patente GB2000137B) o cloroformiato de etilo (por ejemplo, documentos de Patente WO2006/084412, WO2009/078989 Mallinckrodt o WO2009/122436 Sun Pharmaceuticals). Finalmente, la hidrólisis ácida proporciona la noroximorfone.

- 10 Se han desvelado varios procesos en la bibliografía para la síntesis de 3,14-diacetiloximorfone. La mayoría de ellos se resuelven con el uso de oxicodona y/u oximorfone como compuestos intermedios clave.



- 15 En conjunto, la preparación industrial de 3,14-diacetiloximorfone a través de oxicodona implica varias etapas a partir de alcaloides de origen natural tales como tebaína o codeína y se ve dificultada por varios problemas.

Las síntesis en dos etapas de oxycodona a partir de tebaína (por ejemplo, documentos de Patente EP2121698B1, EP2137190B1, EP2377866B1, Kranig *et al.* Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1996, 329, 325-326) se ha visto dificultada por el hecho de que históricamente la tebaína era un alcaloide minoritario descubierto en la planta de la adormidera, *Papaver Somniferum* y el rendimiento medio global (61-78 %).

Debido a la baja disponibilidad de la tebaína en ese momento, se intentaron otros enfoques para la 3,14-diacetiloximorfona partiendo de materiales tales como morfina (por ejemplo, documento de Patente WO99/02529, Penick) y codeína (por ejemplo, documento de Patente WO99/02529, Penick; Schwartz *et al.*, J. Med. Chem. 1981, 24, 1525). Aunque la morfina y la codeína se encuentran en mayor abundancia natural que la tebaína, estos enfoques alternativos implican siete o seis etapas, respectivamente.

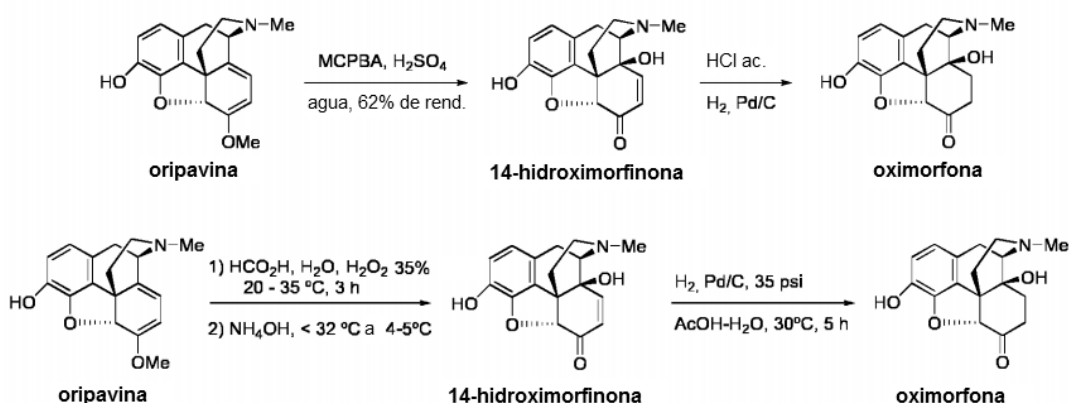
Además, un problema común pero muy exigente es la retirada del grupo O-metilo de la oxycodona para dar oximorfona. El documento de Patente US2806033 reivindica un proceso para la conversión de oxycodona en oximorfona usando HBr reconcentrado con solo un 27 % de rendimiento. El documento de Patente ES465073 desveló un procedimiento que usa clorhidrato de piridina en DMSO con un 60 % de rendimiento. Rice *et al.* (J. Org. Chem. 1998, 63, 4392) introdujeron L-Selectride como reactivo para la O-desmetilación de la oxycodona, pero es necesaria la protección del grupo carbonilo y el rendimiento es solo moderado. El documento de Patente US5071985 (Sanofi) desvela la conversión de oxycodona en oximorfona por reacción de un exceso muy grande de ácido metanosulfónico corrosivo en presencia de DL-metionina con un 72 % de rendimiento (véase también Andre *et al.* Synth. Commun. 1992, 22, 2313-2327). La mayoría de los procedimientos experimentales para la conversión de oxycodona en oximorfona implican el uso de un exceso del reactivo caro y corrosivo BBr<sub>3</sub> en disolventes halogenados (cloroformo, clorobenceno) como se desvela en los documentos de Patente WO80/00841, WO2007/137782, Alpharma y WO2009/111162, Mallinckrodt. Rice *et al.* (J. Med. Chem. 1978, 21, 398) informa un rendimiento de un 76 % para la reacción de desmetilación usando BBr<sub>3</sub> en cloroformo.

En general, las síntesis actuales de 3,14-diacetiloximorfona a partir de tebaína, morfina o codeína son largas, de bajo rendimiento, problemáticas y caras.

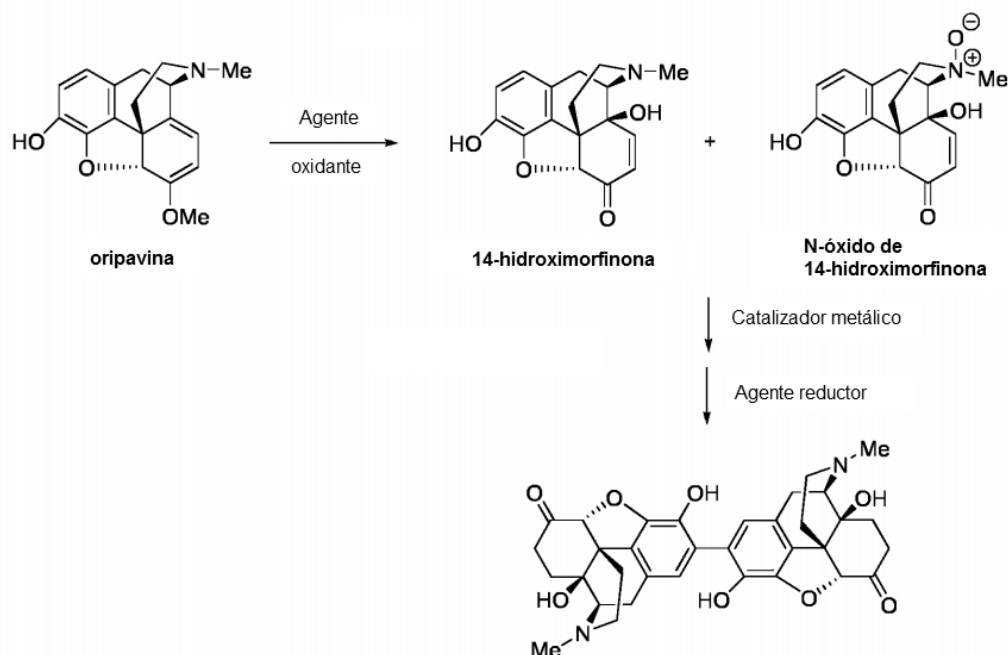
En el pasado, los suministros a granel de oripavina, otro alcaloide de origen natural, fueron difíciles de obtener debido a su baja abundancia natural en la adormidera (Nielsen *et al.* Planta Med. 1983, 48, 205-206). Más recientemente, se han desarrollado cepas mutantes de adormidera que tienen un contenido mucho mayor de oripavina (Millgate *et al.* Nature 2004, 431, 413), lo que ha abierto la posibilidad de su uso como material de partida a granel. La oripavina es un material de partida muy atractivo para la preparación de una diversidad de otros opiáceos, tales como oximorfona y los derivados de la misma. De forma notable, la oripavina carece del grupo O-metilo (a diferencia de la tebaína) que obvia la necesidad de llevar a cabo una etapa de O-desmetilación durante la preparación de estos opiáceos semisintéticos.

Por ejemplo, Coop *et al.* (J. Org. Chem. 1996, 61, 6774 y 1998, 63, 4392-4396) informaron que aunque la oxidación del sistema dienol éter de la oripavina con ácido perbórico demostró ser algo problemática, el ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA) dio 14-hidroximorfina con un 62 % de rendimiento. Partiendo de 14-hidroximorfina sintetizada a partir de 14-hidroxicodeína (documento de Patente US 2112210), Weiss *et al.* habían desvelado anteriormente su reducción a oximorfona (J. Org. Chem. 1957, 22, 1505-1508).

De acuerdo con la enseñanza del documento de Patente WO2008/072018 (Johnson Matthey), la oxidación de oripavina a 14-hidroximorfina también se puede llevar a cabo usando una mezcla de ácido fórmico acuoso y peróxido de hidrógeno al 35 %. Después de la neutralización con hidróxido de amonio diluido, se forma 14-hidroximorfina y se retira por filtración. La hidrogenación catalítica de este producto proporciona oximorfona impura que necesita purificarse adicionalmente con el fin de minimizar el contenido de 14-hidroximorfina (una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada o ABUK).

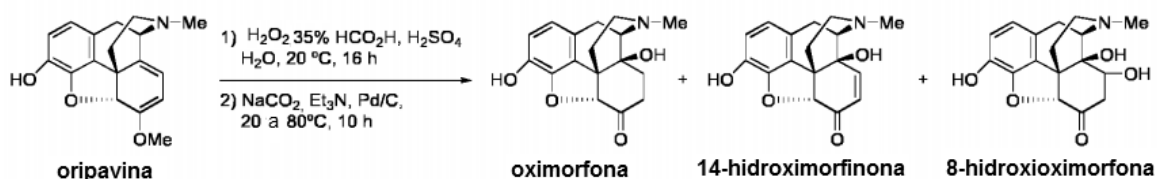






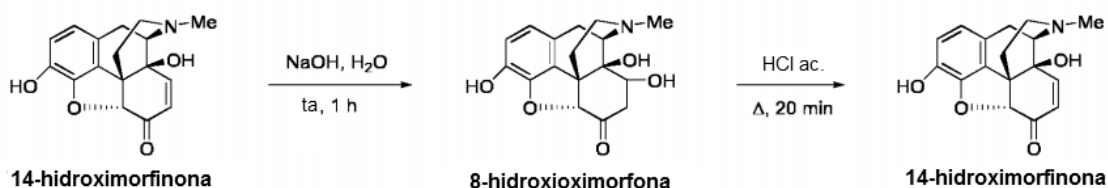
- d) durante la oxidación de oripavina a 14-hidroximorfinona y la reducción a oximorfinona, se pueden formar ciertos productos secundarios, por ejemplo, 8 $\alpha$ -hidroxioximorfinona (también denominada 8 $\alpha$ ,14-dihidroxidihidromorfinona) y 8 $\beta$ -hidroxioximorfinona (también denominada 8 $\beta$ ,14-dihidroxidihidromorfinona) debido a una reacción de 14-hidroximorfinona con el agua presente en la mezcla de reacción. Estos productos secundarios se pueden convertir adicionalmente en 14-hidroximorfinona cuando se usa medio ácido (documento de Patente WO 2014/013313, Rhodes). Además, se ha descubierto que los períodos de retención prolongados de las soluciones de oximorfinona pueden conducir a un aumento de los niveles de 14-hidroximorfinona. Este efecto se muestra especialmente a temperaturas elevadas, en particular en el punto de ebullición del disolvente.

La presencia de pequeñas cantidades de 14-hidroximorfinona o de los precursores de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada mencionados anteriormente (por ejemplo, 8-hidroxioximorfinona) es una preocupación. La 14-hidroximorfinona pertenece a una clase de compuestos conocida como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (ABUK). Estos compuestos contienen un componente subestructural (la unidad de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada) que produce una alerta de relación estructura-actividad por genotoxicidad.



- 20 Como se puede esperar, la cantidad de estos productos secundarios es mayor cuando la síntesis de la oximorfinona se lleva a cabo en un proceso en un solo paso partir de oripavina. Por ejemplo, de acuerdo con la enseñanza del documento de Patente WO2013/188418, la oximorfinona HCl obtenida a partir de oripavina sin aislamiento de 14-hidroximorfinona y crudo base de oximorfinona contuvo 1703 ppm de 8,14-dihidroxidihidromorfinona.
- 25 La oximorfinona resultante, y sus derivados, se tienen que someter de ese modo a una o más etapas de purificación adicionales (por ejemplo, una reducción adicional como en el documento de Patente WO2008/072018 Johnson Matthey, recristalizaciones, etc.) para reducir la cantidad de las ABUK por debajo de los límites establecidos por las autoridades reguladoras (< 100 ppm), aumentando los costes de producción. Además, cuando se someten a reducción adicional con el fin de minimizar el contenido de las ABUK, se han detectado pequeñas cantidades de 6-noroximorfoles (documento de Patente WO2015/015147, Mallinckrodt).

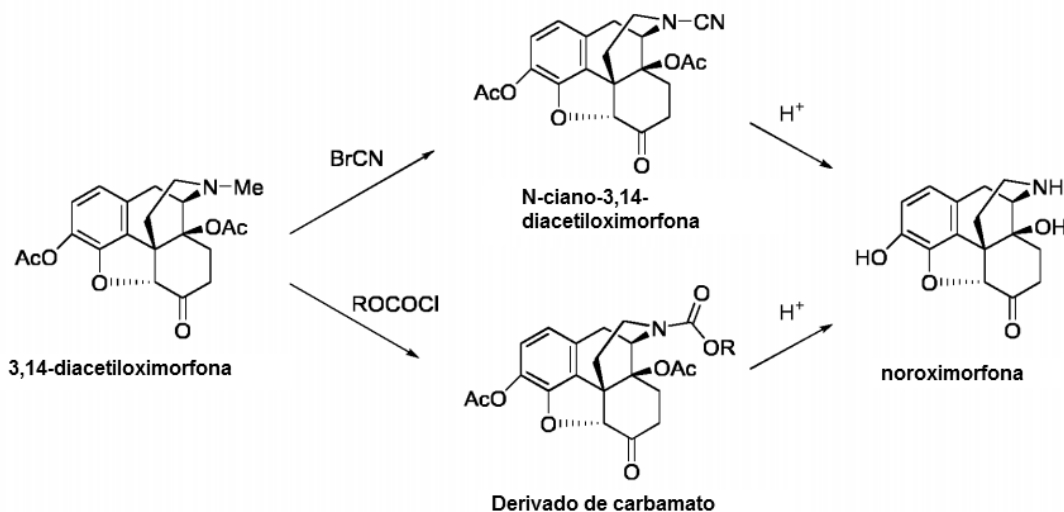
Además, se conoce que la 14-hidroximorfinona experimenta hidratación a 8-hidroxioximorfinona en medio básico acuoso y que la 8-hidroxioximorfinona se deshidrata de vuelta a 14-hidroximorfinona en medio ácido (Weiss, J. Org. Chem. 1957, 22, 1505-1508; véase también el documento de Patente WO2013/188418). Además, se cree que en condiciones ácidas acuosas se produce un equilibrio entre 14-hidroximorfinona y 8-hidroxioximorfinona (véase la pág. 5, documento de Patente WO2015/015147 Johnson Matthey).



En otras palabras: si se convierte oripavina en oximorfona sin el aislamiento de 14-hidroxi morfina, los dímeros pueden ser un problema, dado que se produce una hidrogenación parcial y una *N*-oxidación parcial; si se aísla la 14-hidroxi morfina, hay una etapa más y hay algunos problemas de estabilidad del producto que pueden tener impacto en el contenido de ABUK de los API finales.

En su conjunto, las síntesis actuales de oximorfona y, de ese modo, de 3,14-diacetiloximorfona a partir de oripavina son problemáticas y caras. Por lo tanto, existe la necesidad de un método mejorado de síntesis de 3,14-diacetiloximorfona, noroximorfona y otros derivados de morfina que proporcione una mejora significativa del rendimiento, así como una mayor calidad con una menor cantidad de contenidos de ABUK, preferentemente sin la intermediación de 14-hidroxi morfina.

A partir de la 3,14-diacetiloximorfona, dos etapas sintéticas clásicas conducen a noroximorfona. La *N*-desalquilación de 3,14-diacetiloximorfona se lleva a cabo por lo general con bromuro de cianógeno en cloroformo (por ejemplo, documento de Patente US3254088, Norton *et al.* J. Med. Chem. 1973, 16, 556), o con cloroformatos, tales como cloroformato de vinilo (por ejemplo, documento de Patente US4141897, Olofson *et al.*, Tetrahedron Lett. 1977, 1567-1570), cloroformato de tricloroetilo (por ejemplo, documento de Patente GB2000137B) o cloroformato de etilo (por ejemplo, documentos de Patente WO2006/084412, WO2009/078989 Mallinckrodt o WO2009/122436 Sun Pharmaceuticals). Finalmente, la hidrólisis ácida proporciona noroximorfona.



Aunque estas rutas para la preparación de noroximorfona a partir de diacetiloximorfona se conocen por los expertos en la materia, hasta la fecha solo se han descrito en condiciones que no están exentas de problemas. Por ejemplo, requieren el uso de disolventes clorados tóxicos (cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno), el uso de un exceso muy elevado de bromuro de cianógeno tóxico o el uso de cloroformato caros y tóxicos, por lo general usados en un gran exceso (por ejemplo, documentos de Patente WO2006/084412, WO2009/122436).

Por lo tanto, existe la necesidad de un método mejorado de síntesis de 3,14-diacetiloximorfona, preferentemente sin la necesidad de sintetizar oxicodeona u oximorfona, que proporcione una mejora significativa de rendimiento, así como la opción de una síntesis en un solo paso en la que el producto se forme en un vaso de reacción individual sin el aislamiento del compuesto intermedio, y con una cantidad minoritaria de contenidos de ABUK.

### Sumario de la invención

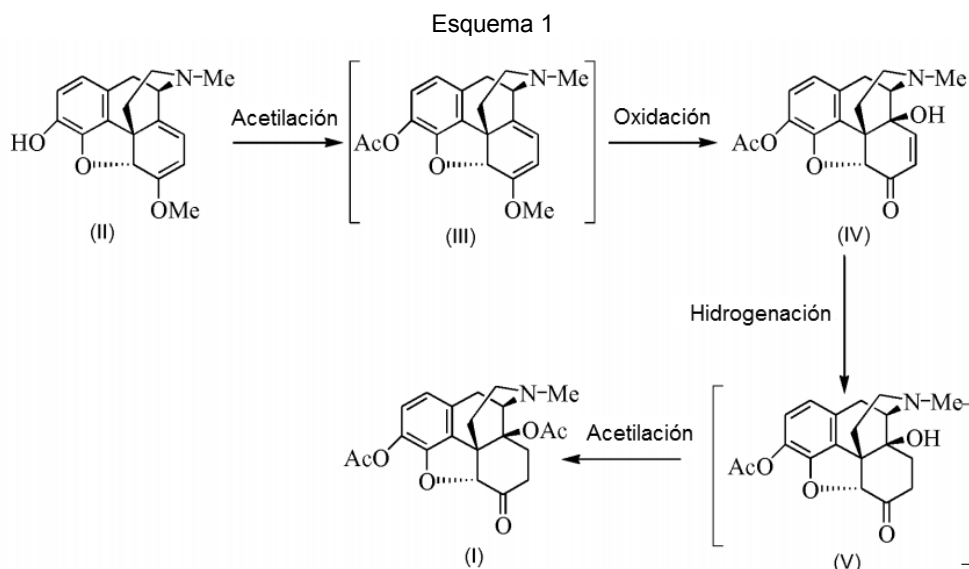
Los presentes inventores han diseñado un proceso para fabricar 3,14-diacetiloximorfona que implica cuatro transformaciones sintéticas a partir de oripavina, en el que solo necesitan aislarse dos productos intermedios, dado que se pueden llevar a cabo dos conjuntos de reacciones como reacciones en un solo paso.

Con respecto a la técnica anterior, el proceso de la invención tiene las siguientes ventajas:

- a) se selecciona la oripavina como el material de partida, evitando la etapa de O-desmetilación problemática implicada en los procesos de la técnica anterior que parten de tebaína o codeína,  
 b) la 14-hidroximorfinona no está implicada en la síntesis, evitando de ese modo sus problemas de estabilidad,  
 c) se minimiza la formación de 1,1'-dímeros. Esto se consigue a través de la protección del acetilo así como debido a  
 5 que las reacciones de oxidación e hidrogenación se llevan a cabo en etapas separadas,  
 d) la hidrogenación de 3-acetiloximorfinona funciona muy bien (> 95 % de rendimiento), en sorprendente contraste con la hidrogenación de 3,14-diacetiloximorfinona, lo que proporciona 3,14-diacetiloximorfinona con un rendimiento medio (70 %).  
 e) se ha descubierto que cuando se usa la 3,14-diacetiloximorfinona obtenida mediante esta nueva ruta para obtener  
 10 noroximorfinona, el nivel de 6-hidroxiderivados es muy bajo (a menudo inferior a 0,03 % en peso).  
 f) se ha descubierto que cuando se usa la 3,14-diacetiloximorfinona obtenida mediante esta nueva ruta para obtener noroximorfinona el nivel de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (ABUK) en la noroximorfinona final es < 1000 ppm (sin purificación) o < 500 (a través de sulfato).
- 15 La 3,14-diacetiloximorfinona obtenida mediante esta nueva ruta se ha convertido con éxito en noroximorfinona y a continuación en naloxona, naltrexona o nalbufina.

### Descripción detallada de la invención

- 20 En un primer aspecto la presente invención se refiere a un proceso (mostrado en el Esquema 1) para la preparación de 3,14-diacetiloximorfinona (I) que comprende las etapas de:
- a) hacer reaccionar oripavina (II) con un agente de acetilación para producir el compuesto (III),  
 b) hacer reaccionar el compuesto (III) con un agente oxidante para producir el compuesto (IV),  
 25 c) hacer reaccionar el compuesto (IV) con un agente de hidrogenación para producir el compuesto (V),  
 d) hacer reaccionar el compuesto (V) con un agente de acetilación para producir el compuesto (I),

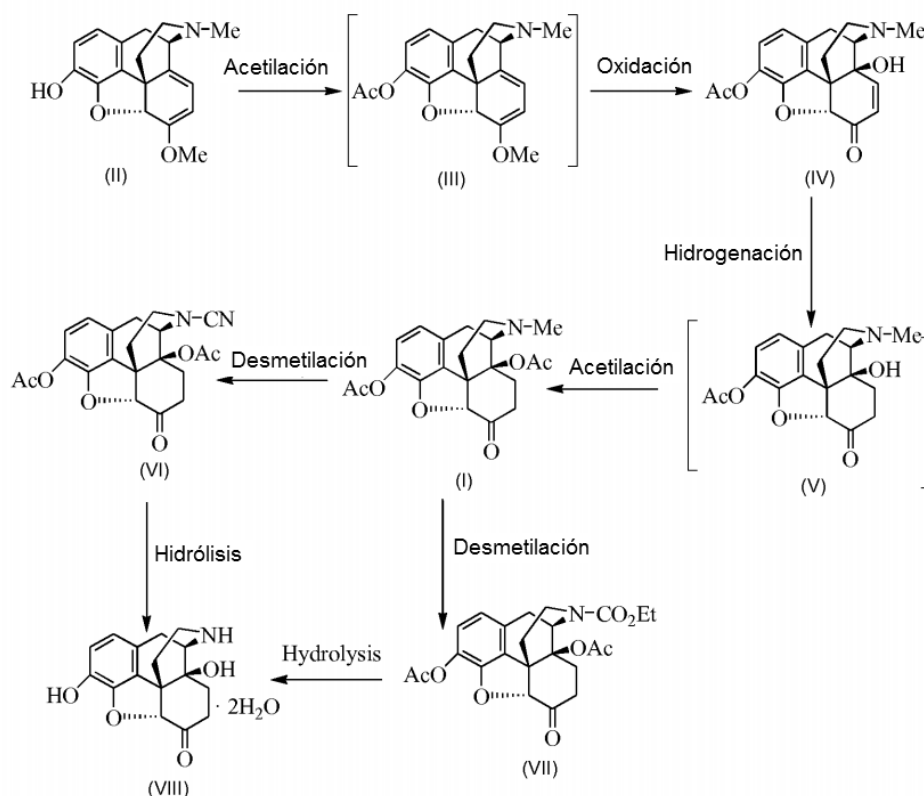


- 30 También se puede obtener noroximorfinona (VIII) a partir de oripavina (II) en un proceso en el que se prepara 3,14-diacetiloximorfinona como se ha descrito anteriormente y a continuación se convierte en noroximorfinona como se muestra en el Esquema 2.

35



Esquema 2



De ese modo, en un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un proceso (mostrado en el Esquema 2) para la preparación de compuesto de fórmula (VIII) partiendo de compuesto de fórmula (II) que comprende las siguientes etapas:

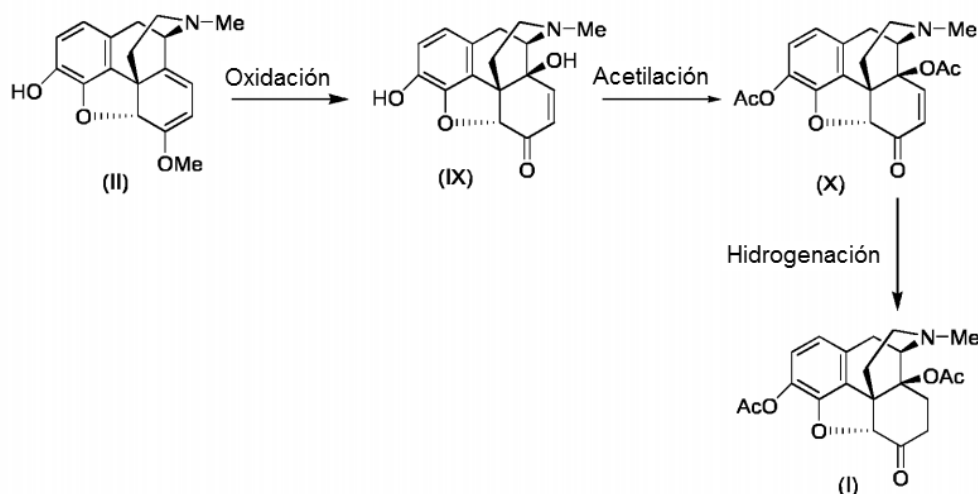
- a) hacer reaccionar oripavina (II) con un agente de acetilación para producir el compuesto (III),
- b) hacer reaccionar el compuesto (III) con un agente oxidante para producir el compuesto (IV),
- 10 c) hacer reaccionar el compuesto (IV) con un agente de hidrogenación para producir el compuesto (V),
- d) hacer reaccionar el compuesto (V) con un agente de acetilación para producir el compuesto (I),
- e) hacer reaccionar el compuesto (I) con un agente de desmetilación para producir el compuesto (VI) o el compuesto (VII), y
- 15 f) hacer reaccionar el compuesto (VI) por el compuesto (VII) con un agente de hidrólisis para producir noroximorfone (VIII).

En un tercer aspecto de la presente invención, la noroximorfone (VIII) que se ha obtenido de acuerdo con el segundo aspecto de la invención se usa para la preparación de naloxona, naltrexona, nalbufina o nalmeveno.

20 Con fines comparativos, los inventores también han llevado a cabo la síntesis de 3,14-diacetiloximorfone (I) a partir de oripavina (II) siguiendo una ruta alternativa (mostrada en el esquema 3 y el Ejemplo comparativo 1) que no entra dentro del ámbito de la presente invención.

25 Esta ruta alternativa emplea el mismo tipo de reacciones usadas en la ruta del esquema 2 de acuerdo con la invención; es decir, la oxidación del anillo de 1-metoxi-ciclohexa-1,3-dieno a un anillo de 4-hidroxi-ciclohex-2-eno, la acetilación de los tres grupos hidroxilo libres, y la hidrogenación del anillo de 4-hidroxi-ciclohex-2-eno a un anillo de 4-hidroxi-ciclohexanona para ir desde el compuesto (IX) al compuesto (I). Sin embargo, los inventores han descubierto que en esta alternativa la hidrogenación catalítica del diacetato, el compuesto de fórmula (X), proporcionó un compuesto final de fórmula (I) que tuvo niveles considerables de varias impurezas.

30



5 En una realización de la presente invención la etapa b) se lleva a cabo después de la etapa a) sin el aislamiento o la purificación del producto (III).

En otra realización de la presente invención la etapa d) se lleva a cabo después de la etapa c) sin el aislamiento o la purificación del producto (V).

10 En a otra realización de la presente invención el producto (IV) se aísla de la mezcla de reacción que resulta de la etapa b) antes de llevar a cabo la etapa c).

15 En una realización de la presente invención los agentes de acetilación que se usan en las etapas a) y d) pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en haluros de acetilo y anhídrido acético. Algunos ejemplos de agentes de acetilación adecuados son cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y anhídrido acético, en particular anhídrido acético.

20 En una realización de la presente invención el agente oxidante que se usa en la etapa b) es un perácido orgánico o un precursor del mismo. En otra realización de la invención el perácido orgánico o el precursor del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en ácido peracético, mezcla de  $H_2O_2$  y ácido acético, ácido fórmico, mezcla de  $H_2O_2$  y ácido fórmico y ácido meta-cloroperbenzoico, preferentemente una mezcla de  $H_2O_2$  y ácido acético.

25 En una realización de la presente invención el agente de hidrogenación que se usa en la etapa c) es gas hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como Pd, Pt, Ni (opcionalmente en presencia de carbón activo) u otra fuente de hidrógeno en condiciones de transferencia seleccionadas entre el grupo que consiste en formiato de sodio y trietilamina en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C.

30 En una realización de la presente invención el producto (I) se puede purificar ventajosamente por recristalización en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF).

35 En una realización del segundo aspecto de la presente invención el agente de desmetilación que se usa en la etapa e) para convertir el compuesto (I) en el compuesto (VI) es bromuro de cianógeno, preferentemente en cloroformo o acetonitrilo, lo más preferentemente en acetonitrilo. Este proceso se describe en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 3.254.088 que se incorpora por referencia.

40 En una realización del segundo aspecto de la presente invención el agente de desmetilación que se usa en la etapa e) para convertir el compuesto (I) en el compuesto (VII) es un cloroformiato, tal como cloroformiato de etilo o cloroformiato de vinilo. Este proceso se describe en los documentos de Patente WO 2006/084412, WO 2009/078989 y WO 2009/122436 que se incorporan por referencia.

45 En una realización del segundo aspecto de la presente invención el agente de hidrólisis que se usa en la etapa f) para convertir el compuesto (VI) o el compuesto (VII) en noroximorфона (VIII) es un ácido que tiene un pHa inferior a 5 tal como ácido sulfúrico.

Proceso para la determinación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (ABUK) en los productos y los compuestos intermedios de la invención.

**Método de HPLC general (usado para seguir las reacciones y para comprobar la pureza de los productos)**

5 Columna: Hypersil ODS2. 200 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m de Thermo Scientific.

Fase móvil: tampón de dietilamina fosfato a pH 6,5 y acetonitrilo.

10 Tampón: dietilamina fosfato a pH 6,5: (0,86 g de  $H_3PO_4$  al 85 %, 1 litro de agua y ajustar el pH a 6,5 con dietilamina)

Gradiente

Tiempo (minutos)	% de tampón	% de acetonitrilo
0	95	5
5	90	10
15	50	50
25	30	70
30	95	5
33	95	5

15 Temperatura: 30 °C

Flujo: 1 ml/min

Detector: 230 nm

20 Volumen de inyección: 10  $\mu$ l

Sistema de inyección: automático.

25 Preparación de las muestras

Las muestras se disuelven en acetonitrilo o HCl 0,1 M.

IPC: aproximadamente 100 mg de muestra en 50 ml

30 Muestras sólidas: aproximadamente 25 mg en 50 ml

Tiempos de reacción (minutos)

producto	ODS2 (tr)
Oripavina (II)	11,8
3-Acetilripavina (III)	15,8
3-acetiloximorfinona (IV)	14,1
3-acetiloximorfona (V)	12,2
3,14-diacetiloximorfona (I)	16,6
N-Ciano-3,14-diacetiloximorfona (VI)	15,6
Noroximorfona (VIII)	5,4
N-carbamoil-3,14-diacetiloximorfona (VII)	18,1
14-hidroximorfinona	10,0
3,14-diacetiloximorfinona	16,6
N-Ciano-3,14-diacetiloximorfinona	16,6

producto	ODS2 (tr)
Nor-14-hidroximorfinona	5,5
Naloxona	16,0
Naltrexona	13,6
Nalbufina	15,6

Este ensayo permite la detección del curso de las diferentes reacciones y la presencia y la cantidad de los diferentes compuestos intermedios, productos finales y productos secundarios.

5 Forma la base para el cálculo del valor "% de pureza por HPLC". Este valor calcula el % del producto de interés en una mezcla dada por comparación del área del pico que corresponde al producto con las áreas de todos los picos identificados en el cromatograma.

10 También forma la base del cálculo del "% de ensayo por HPLC". Este valor se calcula a partir de la relación entre el área y el peso del estándar y el área y el peso de la muestra.

#### Método de HPLC para la determinación de ABUG

15 Fase móvil A: pesar 0,777 ( $\pm$  0,03) g de acetato de amonio en una botella de fase móvil adecuada, disolver con 950 ml de agua desionizada, añadir 25 ml de acetonitrilo y 25 ml de MeOH al recipiente. Mezclar bien y desgasificar.

20 Fase móvil B: pesar 0,777 ( $\pm$  0,03) g de acetato de amonio en una botella de fase móvil adecuada, disolver con 100 ml de agua desionizada, añadir 450 ml de acetonitrilo y 450 ml de MeOH al recipiente. Mezclar bien y desgasificar.

#### Condiciones de operación:

Columna: ODS 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm.

25 Temperatura de la columna: 50 °C.

Volumen de inyección: 10  $\mu$ l.

30 Detección: 220 nm.

Caudal: 1 ml/min.

Tiempo de análisis: 40 min.

35 Tiempo de proceso: 48 min.

#### Condiciones de gradiente lineal:

Tiempo en minutos	% de MP A	% de MP B
0	100	0
40	0	100
45	100	0
48	100	0

40 Tiempos de retención (minutos)

Producto	C18 (tr)
3,14-diacetiloximorfona	27,5
3,14-diacetiloximorfinona (ABUK)	26,7

*Preparación de las muestras*

Estándar de ABUK

- 5 Disolver 15 mg de 3,14-diacetiloximorfinona (ABUK) en 50 ml de acetonitrilo y diluir 1 ml de esta solución hasta 50 ml con acetonitrilo.

Solución de ensayo

- 10 Disolver aproximadamente 35 mg de 3,14-diacetiloximorfona.

*Cálculos*

- 15 % de ABUK en la muestra =  $(A_{muestra}/A_{est}) \times (C_{est}/C_{muestra}) \times 100$

Donde:

*A<sub>muestra</sub>*: significa el área del pico debida a ABUK en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo.

- 20 *A<sub>est</sub>*: significa el área del pico debida a ABUK en el cromatograma obtenido con la solución de estándar.

*C<sub>muestra</sub>*: significa la concentración en mg/ml de la solución de ensayo.

- 25 *C<sub>est</sub>*: significa la concentración en mg/ml del estándar.

**Método de HPLC para la determinación de ABUK en noroximorfona**

Fase móvil

- 30 Preparar una solución como sigue a continuación: disolver 1,17 g de octanosulfonato de sodio en 1000 ml de agua, ajustar el pH a 2,0 con solución 50 % v/v de ácido fosfórico.

MP A: 20 ml de acetonitrilo, 40 ml de tetrahidrofurano y 940 ml de la solución anterior.

- 35 MP B: 170 ml de acetonitrilo, 40 ml de tetrahidrofurano y 790 ml de la solución anterior.

Condiciones de operación:

- 40 Columna: Kromasil C8 (o equivalente), 5 µm, 4,0 x 125 mm.

Temperatura de la columna: 40 °C.

Volumen de inyección: 20 µl.

- 45 Detección: 230 nm.

Caudal: 1,5 ml/min.

Condiciones de gradiente lineal:

50

Tiempo en minutos	% de MP A	% de MP B
0	100	0
40	0	100
50	0	100
55	100	0
65	100	0

Tiempos de retención (minutos)

Producto	Kromasil (tr)
Noroximorfona	10,5

Producto	Kromasil (tr)
Nor-14-hidroximorfinona	12,2
8 -hidroxi-oximorfona	8,4

*Preparación de las muestras*

Estándar de 1 ppm

5 Disolver 10 mg de mezcla 1:1 de NHM y 8-OH en 100 ml de HCl 0,1 M y diluir 2 ml de esta solución hasta 100 ml con HCl 0,1 M.

10 Considerar que la muestra es una mezcla 1:1 de NHM y 8-OH, y entonces la solución final será 1 ppm para cada compuesto.

Solución de ensayo

15 Disolver aproximadamente 50-150 mg de noroximorfona en 50 ml de HCl 0,1 M.

La solución es aproximadamente de 1000 a 3000 ppm.

*Cálculos*

20 ppm en la muestra =  $(A_{muestra}/A_{est}) \times (C_{est}/C_{muestra}) \times 1000000$

Donde:

25  $A_{muestra}$ : significa el área del pico debida a cualquier impureza en el cromatograma obtenido con la solución de ensayo.

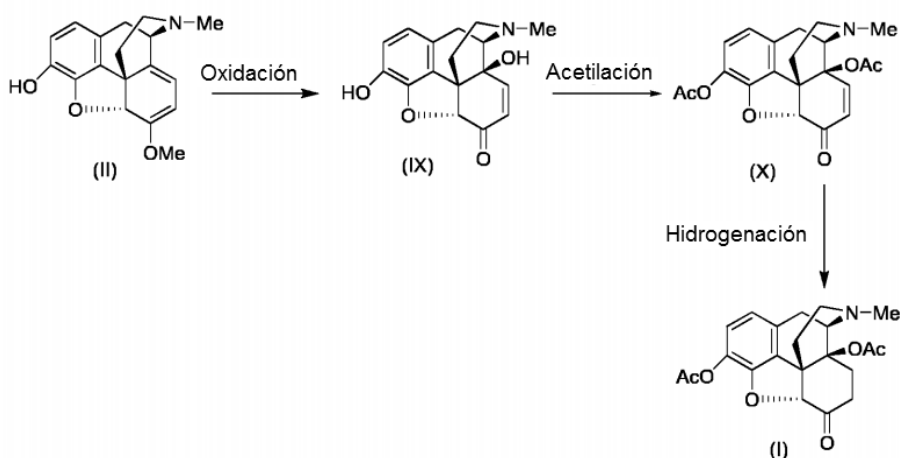
$A_{est}$ : significa el área del pico debida a cualquier impureza en el cromatograma obtenido con la solución de estándar.

30  $C_{muestra}$ : significa la concentración en ppm de la solución de ensayo.

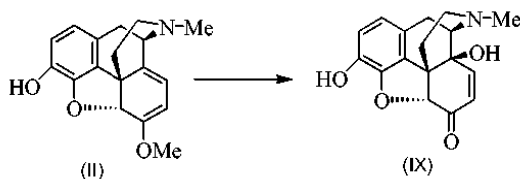
$C_{est}$ : significa la concentración en ppm del estándar.

**EJEMPLOS COMPARATIVOS:**

35 **Ejemplo Comparativo 1**

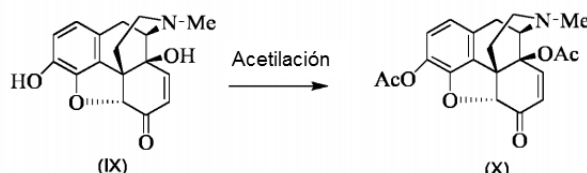


Etapa 1. Oxidación de oripavina a 14-hidroximorfinona (IX)



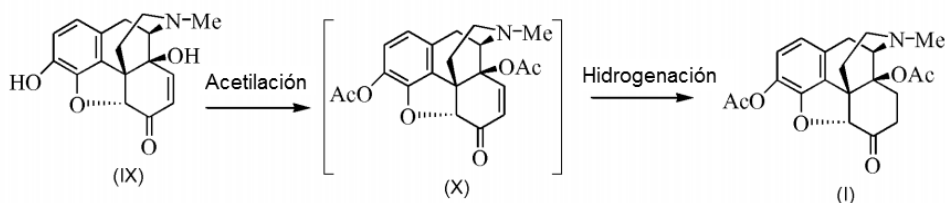
- 5 Se añadió oripavina (II) (80 g, 0,269 mol) en 20 minutos a una solución de agua (42,4 g) y ácido fórmico (220,8 g) a 20 - 25 °C. La mezcla se agitó a 20 - 25 °C hasta disolución completa (15 - 20 minutos). Se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (33,6 g) gota a gota en una hora a aproximadamente 20 °C y la solución se agitó durante 16 h a 15 - 20 °C. La reacción se enfrió a 5 - 10 °C y a continuación se añadió amoníaco (300 ml) hasta pH 8,5, y precipitó 14-hidromorfinona; la suspensión se agitó durante 4 horas a 2 °C y el sólido se filtró y se lavó con agua (55 ml).
- 10 Después de secado, se obtuvieron 81,4 g de sólido de color pardo claro. Ensayo por HPLC: 85 %. Pureza por HPLC: 99 %. El rendimiento fue de un 86 %.

Etapa 2. Acetilación de 14-hidroximorfinona a 3,14-diacetiloximorfinona (X)



- 15 Se suspendió 14-hidromorfinona (IX) (80 g, 85 % de ensayo, 0,227 mol) se suspendió en tolueno (280 ml) y la suspensión se calentó a reflujo. Se destilaron azeotrópicamente agua y ácido fórmico (Dean-Stark, se destilaron 11 ml). Después de eso, se añadió anhídrido acético (90 g, 0,882 mol) y la solución se agitó durante aproximadamente 10 horas a reflujo. La solución se enfrió a ta y el disolvente se evaporó; se destilaron azeotrópicamente ácido acético y anhídrido acético con tolueno reciente. Se obtuvieron 81 g de un sólido de color amarillo después de evaporación hasta sequedad. Ensayo por HPLC: 98 %. Pureza por HPLC: 98 %. El rendimiento fue de un 91 %.

25 Etapa 3. Proceso de acetilación de 14-hidroximorfinona (IX) seguido de hidrogenación.



Preparación de 3,14-diacetiloximorfinona (X)

- 30 Se suspendió 14-hidromorfinona (IX) (23 g, 90 % de ensayo, 0,069 mol) en tolueno (200 g) y la suspensión se calentó a reflujo. Se añadió anhídrido acético (37,5 g, 0,367 mol) y la solución se agitó durante aproximadamente 6 horas a reflujo. La solución se enfrió a ta y se apartó 1/10 de la misma.
- 35 El disolvente se evaporó y se destilaron azeotrópicamente ácido acético y anhídrido acético con tolueno reciente. Se obtuvieron 20,6 g de un sólido de color amarillo (3,14-diacetiloximorfinona, X) después de evaporación hasta sequedad. Ensayo por HPLC: 99 %. Pureza por HPLC: 99 %. El rendimiento fue de un 86 %.

*Hidrogenación alternativa 1 (un solo paso)*

- 40 A 1/10 de la solución de la reacción de acetilación (30,9 g, 3 g de 3,14-diacetiloximorfinona) se añadieron 0,3 g de Pd/C (50 % húmedo) y a continuación la reacción se hidrogenó a presión atmosférica para dar 3,14-diacetiloximorfinona (I) con un 52 % de rendimiento.

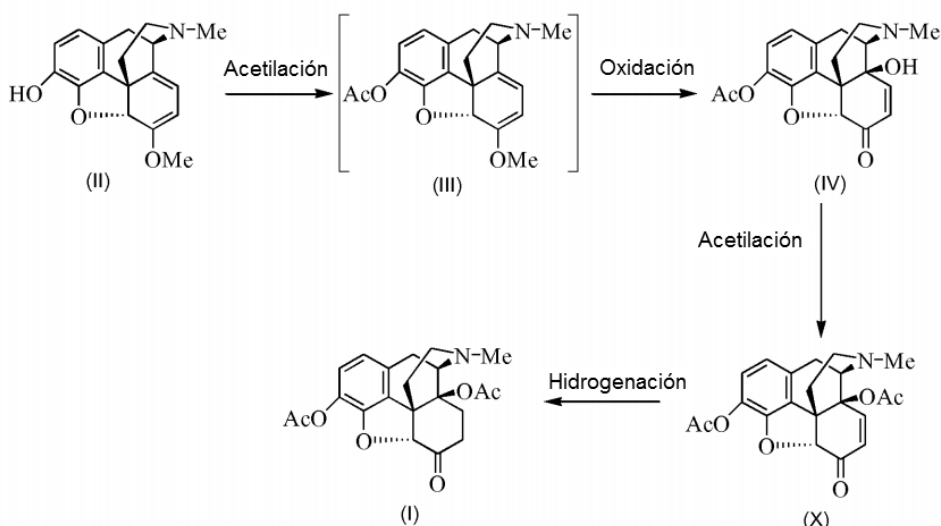
45

*Hidrogenación alternativa 2 (con aislamiento de 3,14-diacetiloximorfinona)*

Se disolvieron 2 g de la 3,14-diacetiloximorfinona aislada (5,2 mmol) en THF (30 g) a ta y a continuación, se añadieron 0,3 g de Pd/C (50 % húmedo) y trietilamina (0,11 g, 1,09 mmol). La reacción se hidrogenó a presión atmosférica para dar 3,14-diacetiloximorfona (I) con un 87 % de rendimiento.

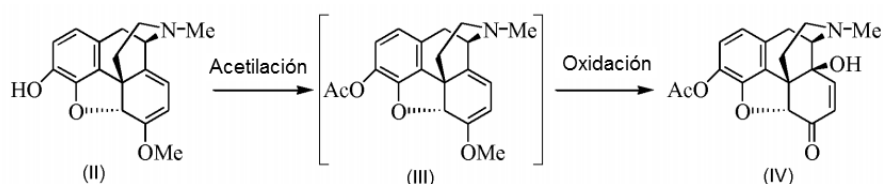
*Hidrogenación alternativa 3 (con aislamiento de 3,14-diacetiloximorfinona seguido de purificación en 2-metiltetrahidrofurano)*

10 Se disolvieron 41 g de 3,14-diacetiloximorfinona (X) (0,105 mol, 98 % de ensayo) en THF (360 g) a ta y a continuación, se añadieron 3,28 g de Pd/C (50 % húmedo) y trietilamina (2,13 g, 0,021 mmol). La reacción se hidrogenó a 65 psi (448 kPa) a 22 °C durante aproximadamente 10 horas. El catalizador se filtró sobre Celite, se lavó con THF y el disolvente se evaporó al vacío para dar 40,2 g de 3,14-diacetiloximorfona en bruto (pureza por HPLC 87 % y ensayo por HPLC 85 %, 83 % de rendimiento). El producto se purificó por cristalización en 2-metiltetrahidrofurano para proporcionar 28,5 g de producto puro (pureza por HPLC 98 % y ensayo por HPLC 99 %).  
15 Rendimiento: 70,5 %.

**Ejemplo comparativo 2**

20

Etapas 1 y 2. Acetilación de oripavina seguido de oxidación (un solo paso).



25

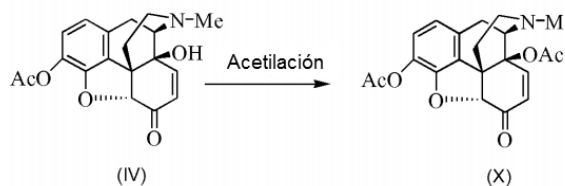
30

Se añadió oripavina (10,0 g, 0,0336 mol) en porciones a anhídrido acético (21,6 g, 0,212 mol) con un baño de hielo en 10 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (4,0 g) (baño de hielo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (4,0 g, 0,0352 mol) con un baño de hielo en 80 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 20 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (IV) (9,08 g, 77 % de rendimiento considerando un 97 % de ensayo por HPLC) en forma de un sólido de color pardusco con 99 % de pureza.

35



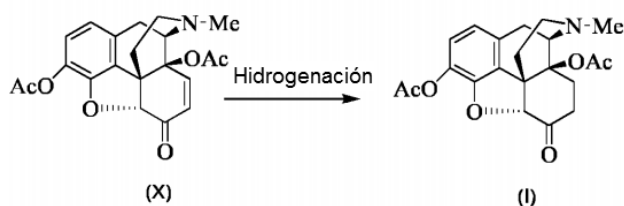
Etapa 3. Acetilación de 3-acetil-14-hidroximorfina (IV) a 3,14-diacetiloximorfina (X).



5 Se suspendió 3-acetil-14-hidroximorfina (IV) (4,5 g, 94,6 % de ensayo, 0,0124 mol) en tolueno (45 ml) y se añadió anhídrido acético (2,35 g, 0,0231 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 2 horas a 100 °C y la solución se enfrió a ta, y precipitó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con tolueno; se obtuvieron 3 g de un sólido de color beige después de secado. Ensayo por HPLC: 99 %. Pureza por HPLC: 99,6 %. El rendimiento fue de un 62,5 %.

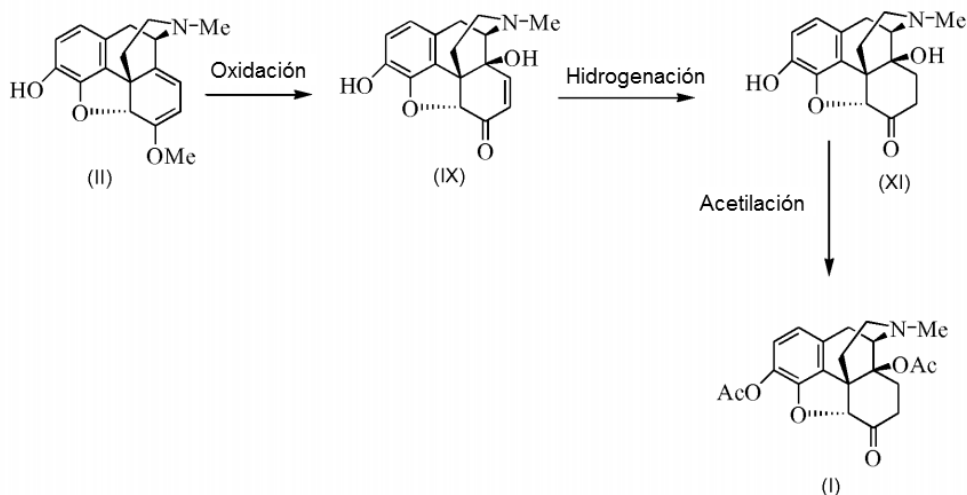
10 Las aguas madre se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 1,9 g de producto adicional (en forma de un sólido de color beige). Ensayo por HPLC: 96 %. Pureza por HPLC: 96 %. El rendimiento de esta recuperación fue de un 38,4 %.

15 Etapa 4.

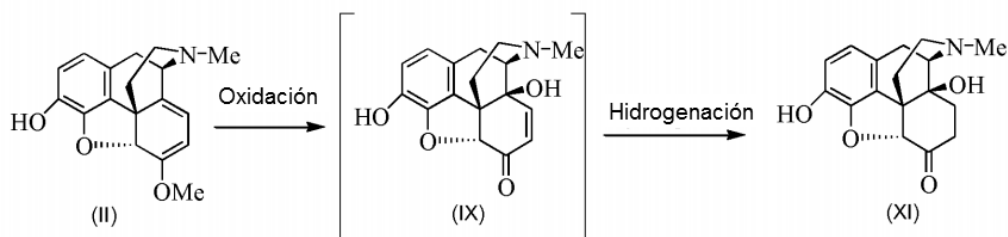


20 Se disolvió 3,14-diacetiloximorfina (X) (3,0 g, 7,7 mmol, 98 % de ensayo) en THF (30 g) a temperatura ambiente y a continuación se añadieron Pd/C (0,3 g, 50 % húmedo) y trietilamina (0,16 g, 1,53 mmol). La reacción se hidrogenó a presión atmosférica a 20 °C durante aproximadamente 20 horas. El catalizador se filtró sobre Celite, se lavó con THF y el disolvente se evaporó al vacío para dar 3,0 g de 3,14-diacetiloximorfina en bruto (pureza por HPLC de un 87 % y ensayo por HPLC de un 83 %, 84 % de rendimiento).

25 **Ejemplo comparativo 3.**

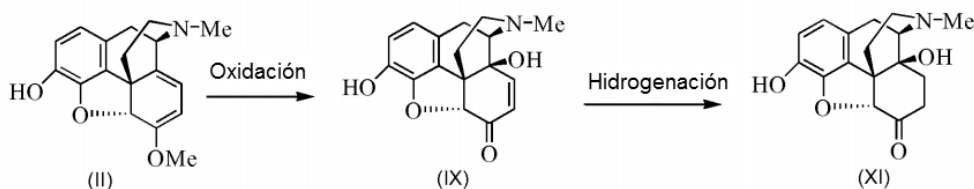


30 Etapas 1 y 2. Oxidación de oripavina (II) seguida de hidrogenación de 14-hidroximorfina (IX) a oximorfona (XI).



Alternativa a)

- 5 Se añadió oripavina (80 g, 0,269 mol) en 20 minutos a una solución de agua (42,4 g) y ácido fórmico (220,8 g) a 20 - 25 °C. La mezcla se agitó a 20 - 25 °C hasta disolución completa (15 - 20 minutos). Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30 % (33,6 g) en una hora a aproximadamente 20 °C y la solución se agitó durante 16 h a 15 - 20 °C. La reacción se dividió en dos partes. La parte 1 se hidrogenó directamente para obtener oximorfon (XI).



10

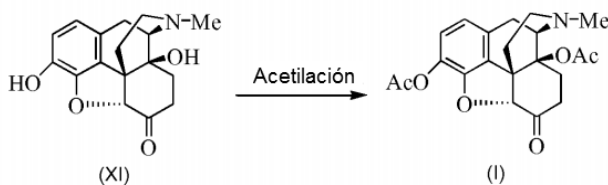
Alternativa b)

- 15 La parte 2 se enfrió a 5 - 10 °C y a continuación se añadió amoníaco (200 ml) hasta pH 8,5, y precipitó 14-hidroximorfinona; la suspensión se agitó durante 4 horas a 2 °C y el sólido se filtró y se lavó con agua (55 ml). Después de secado, se obtuvieron 39 g de 14-hidroximorfinona (IX) en forma de un sólido de color pardo claro. Ensayo por HPLC: 78 %. Pureza por HPLC: 99 %. El rendimiento fue de un 76 %.

- 20 La parte 1 se diluyó con 2-propanol (80 ml) y se añadieron 1,25 g de Pd/C (50 % húmedo). La mezcla se hidrogenó a 20 psi (138 kPa) durante 20 horas a 70 °C. Se añadieron de nuevo 1,25 g de Pd/C (50 % húmedo) y la mezcla se hidrogenó a 20 psi (138 kPa) durante 48 horas a 70 °C. El catalizador se filtró sobre Celite, se lavó con agua (2 x 25 ml) y el filtrado se diluyó con agua (200 ml). Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50 % a 40 - 50 °C hasta pH 8 y esta suspensión se agitó durante 30 minutos a 50 °C. El pH se ajustó a 9 con más NaOH al 50 % y la mezcla se enfrió a ta y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 25 ml) y 2-propanol (25 ml). Después de secado, se obtuvo 35,62 g de oximorfon. Ensayo por HPLC: 88,5 % Pureza por HPLC: 96,7 %, 2,3 % de oximorfol. Rendimiento de un 78 %.

25

Etapa 3. Acetilación de oximorfon (XI) a 3,14-diacetiloximorfon (I).

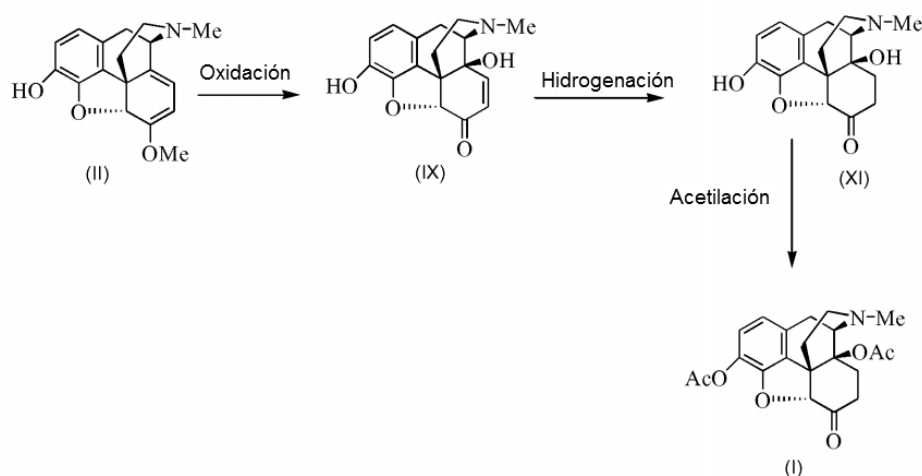


30

- 35 Se suspendió oximorfon (10 g, 88,5 % de ensayo, 0,029 mol) en tolueno (50 ml) y se añadió anhídrido acético (13,5 g, 0,132 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 2,5 horas a 70 °C; el sólido se disolvió después de 5 minutos de reacción. La solución se enfrió a ta y el disolvente se evaporó; se destilaron azeotrópicamente ácido acético y anhídrido acético con tolueno reciente. Se obtuvieron 14,4 g de un sólido de color naranja después de evaporación hasta sequedad. Ensayo por HPLC: 67 %. Pureza por HPLC: 87,6 %. El rendimiento fue de un 85,3 %.

- 40 El producto se purificó por cristalización en 2-metiltetrahidrofurano para proporcionar 7,74 g de producto puro (pureza por HPLC de un 97,2 % y ensayo por HPLC de un 91,6 %; ABUK: 0,22 %). Rendimiento de la purificación: 73,5 %.

## Ejemplo comparativo 4



## 5 Etapa 1.

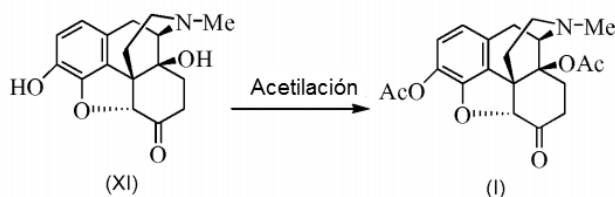
Se añadió oripavina (40 g, 0,1345 mol) en 20 minutos a una solución de agua (21,2 g) y ácido fórmico (110,4 g) a 20 - 25 °C. La mezcla se agitó a 20 - 25 °C hasta disolución completa (15 - 20 minutos). Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30 % (16,8 g) en una hora a aproximadamente 20 °C y la solución se agitó durante 16 h a 15 - 20 °C. A continuación, se enfrió a 5 - 10 °C y a continuación se añadió amoníaco (200 ml) hasta pH 8,5, y precipitó 14-hidroximorfina; la suspensión se agitó durante 4 horas a 2 °C y el sólido se filtró y se lavó con agua (55 ml). Después de secado, se obtuvieron 39 g de 14-hidroximorfina (IX) en forma de un sólido de color pardo claro. Ensayo por HPLC: 78 %. Pureza por HPLC: 99 %. El rendimiento fue de un 76 %.

## 15 Etapa 2. Hidrogenación de 14-hidroximorfina (IX) aislada a oximorfona (XI) siguiendo la enseñanza del documento de Patente WO2008/072018 (técnica anterior)



Se disolvió 14-hidroximorfina (IX) (38,8 g, 78 % de ensayo, 0,101 mol) en agua (100 ml) y ácido acético (29 g). Se añadieron 1,6 g de Pd/C (50 % húmedo). La mezcla se hidrogenó a 40 psi (276 kPa) durante 4 horas a 30 °C. El catalizador se filtró sobre Celite, se lavó con agua (30 ml) y el filtrado se enfrió a 0 - 2 °C. Se añadió hidróxido de amonio acuoso al 13 % a 2 °C hasta pH 9,5 y esta suspensión se agitó durante 30 minutos a 2 °C. El producto se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 25 ml). Después de secado, se obtuvieron 30 g de oximorfona. Ensayo por HPLC: 91,6 % Pureza por HPLC: 94,6 %, 5 % de oximorfol. Rendimiento del 90 %.

## Etapa 3. Acetilación de oximorfona (XI) a 3,14-diacetiloximorfona (I).

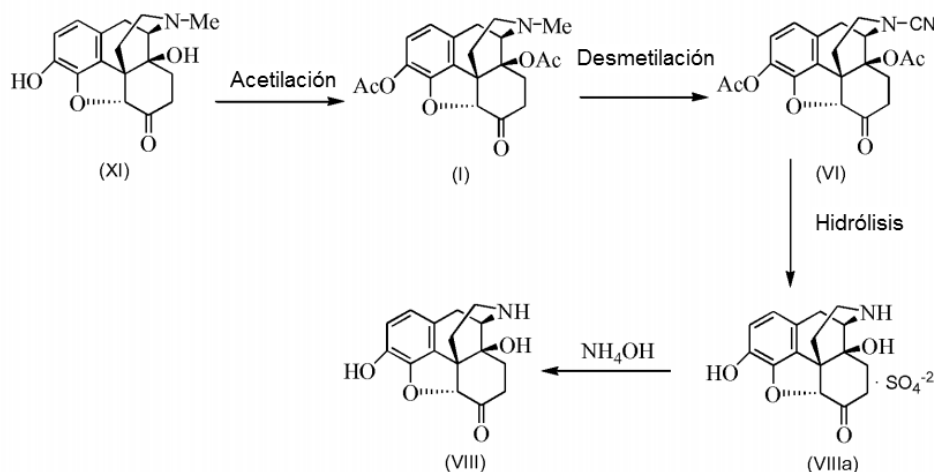


Se suspendió oximorfona (10 g, 91,6 % de ensayo, 0,030 mol) en tolueno (50 ml) y se añadió anhídrido acético (13,5 g, 0,132 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 2,5 horas a 70 °C; el sólido se disolvió después de 5 minutos de reacción. La solución se enfrió a ta y el disolvente se evaporó; se destilaron azeotrópicamente ácido acético y anhídrido acético con tolueno reciente. Se obtuvieron 13 g de un sólido de color naranja después de evaporación hasta sequedad. Ensayo por HPLC: 84 %. Pureza por HPLC: 91,5 %. El

rendimiento fue de un 93,3 %.

El producto se purificó por cristalización en 2-metiltetrahidrofurano para proporcionar 9,51 g de producto puro (pureza por HPLC de un 98,1 % y ensayo por HPLC de un 96 %; ABUK: 0,23 %). Rendimiento de purificación: 83,5 %.

### Ejemplo comparativo 5

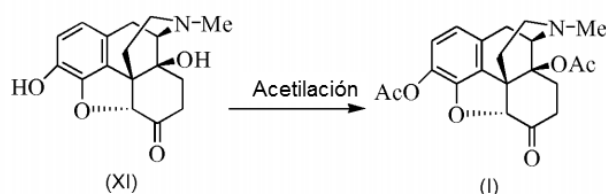


10

Etapa 1. Acetilación de oximorfona (XI) pura a 3,14-diacetiloximorfona (I).

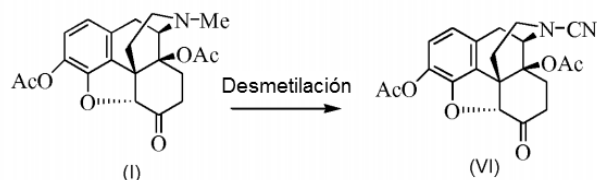
Se suspendió oximorfona (39,1 g,  $\geq 98$  % de ensayo, 0,127 mol) en tolueno (196 ml) y se añadió anhídrido acético (43 g, 0,422 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a 70 °C; el sólido se disolvió después de 60 minutos de reacción. La solución se enfrió a ta y el disolvente se evaporó; se destilaron azeotrópicamente ácido acético y anhídrido acético con tolueno reciente. Se obtuvieron 50 g de un sólido de color beige después de evaporación hasta sequedad. Ensayo por HPLC: 99 %. Pureza por HPLC: 98 %. El rendimiento fue de un 100 %.

15



20

Etapa 2. Desmetilación de 3,14-diacetiloximorfona (I) (del ejemplo comparativo 8) a N-ciano-3,14-diacetiloximorfona (VI)

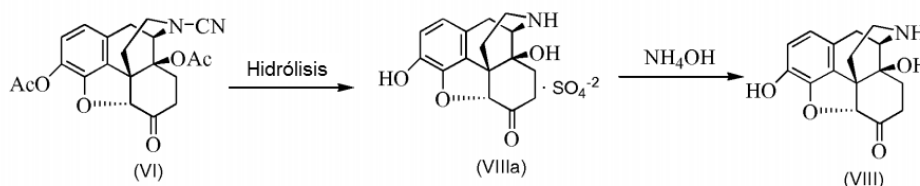


25

Se suspendió 3,14-diacetiloximorfona (I) (49 g,  $\geq 98$  % de ensayo, 0,125 mol) en acetonitrilo (270 ml) y se añadió bromuro de cianógeno (27,4 g, 0,258 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 4 horas a 75 °C; el sólido se disolvió durante la reacción. La solución se diluyó con acetonitrilo (54 ml) y se enfrió a 2 °C durante 3 - 4 horas. Precipitó un sólido que se filtró y se lavó con acetonitrilo; se obtuvieron 40 g de un sólido de color blanco después de secado. Ensayo por HPLC: 97 %. Pureza por HPLC: 97 %. El rendimiento fue de un 78,5 %.

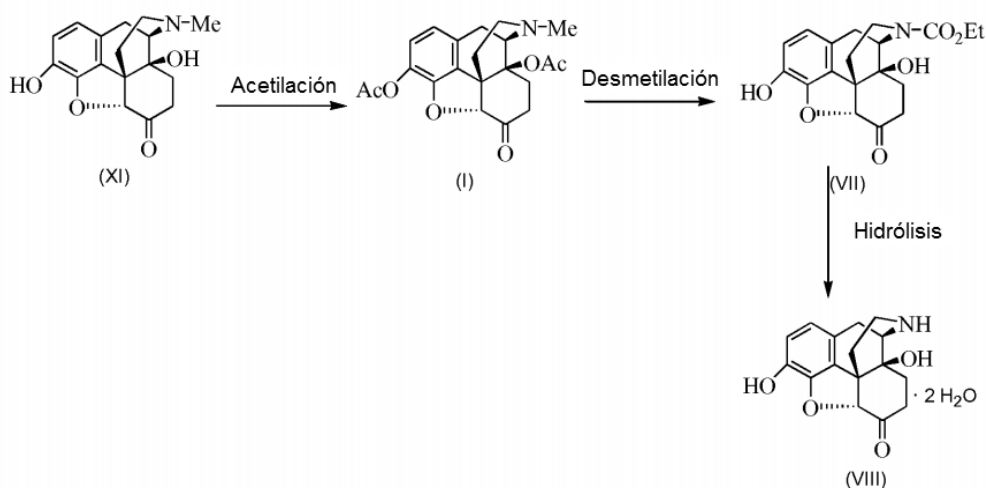
30

Etapa 3. Hidrólisis del *N*-cianoderivado (VI) (del ejemplo comparativo 9) a noroximorfona (VIII)



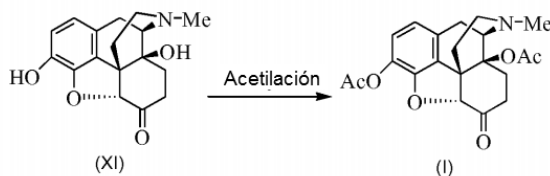
- 5 Se suspendió *N*-ciano-3,14-diacetiloximorfona (VI) (40 g, 97 % de ensayo, 0,98 mol) en ácido sulfúrico al 25 % (960 ml). La suspensión se calentó a reflujo y se agitó durante aproximadamente 18 horas a 100 °C; el sólido se disolvió después de 2 horas de reacción. La reacción se enfrió a 15 - 20 °C y a continuación se añadió amoníaco al 25 % (500 ml) hasta pH 9, para precipitar noroximorfona; la suspensión se agitó durante 1 hora a 5 °C y el sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 75 ml) y etanol (75 ml). Después de secado, se obtuvieron 28 g de dihidrato de noroximorfona (en forma de un sólido de color pardo claro). Ensayo por HPLC: 98 %. Pureza por HPLC: 98 %. El rendimiento fue de un 86,7 %.

**Ejemplo comparativo 6**



- 15 Etapa 1. Acetilación de oximorfona (XI) pura a 3,14-diacetiloximorfona (I).

20 Se suspendió oximorfona (39,1 g, ≥98 % de ensayo, 0,127 mol) en tolueno (196 ml) y se añadió anhídrido acético (43 g, 0,422 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a 70 °C; el sólido se disolvió después de 60 minutos de reacción. La solución se enfrió a ta y el disolvente se evaporó; se destilaron azeotrópicamente ácido acético y anhídrido acético con tolueno reciente. Se obtuvieron 50 g de un sólido de color beige después de evaporación hasta sequedad. Ensayo por HPLC: 99 %. Pureza por HPLC: 98 %. El rendimiento fue de un 100 %.



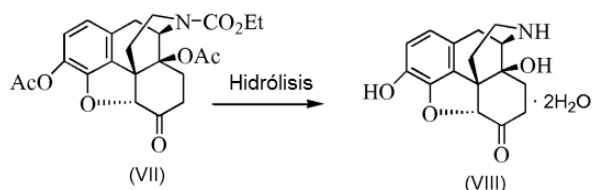
- 25 Etapa 2. Desmetilación de 3,14-diacetiloximorfona (I) (del Ejemplo comparativo 8) a un carbamato (VII)



Se añadió 3,14-diacetiloximorfona (I) (5,0 g, 0,0130 mol) en una porción a una suspensión de bicarbonato de sodio (1,1 g, 0,0130 mol) en dicloroetano (17 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (3,1 g, 0,0288 mol) en dicloroetano (8,0 ml). Una vez se hubo realizado la adición,

5 la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a reflujo hasta finalización (48 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar VII (5,5 g) en forma de un sólido de color amarillo (96 % de rendimiento).

10 Etapa 3. Hidrólisis del carbamato (del Ejemplo comparativo 10) a noroximorfona (VIII)



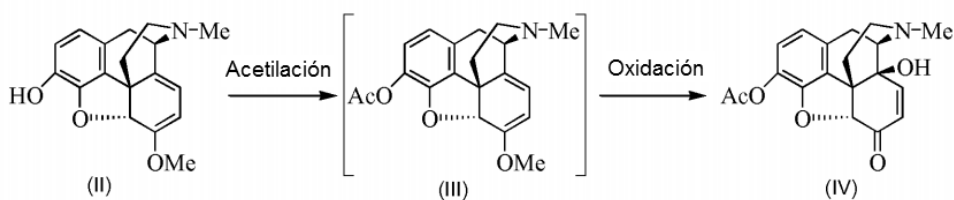
Una suspensión de carbamato (VII) (5,5 g, 0,0124 mol) en ácido sulfúrico al 40 % (60 ml) se calentó a 95-100 °C durante una noche. La solución resultante se enfrió a 75 °C, se añadió carbón vegetal y la suspensión de color negro se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se aclaró con agua caliente (60 °C). La solución clarificada se llevó a pH 8,5 con solución de amoníaco al 25 % manteniendo la temperatura entre 25-30 °C. Una vez se hubo realizado la basificación, la solución resultante se enfrió a 10 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora; la suspensión se filtró, se aclaró con agua y etanol y se secó para proporcionar VIII en forma de un sólido de color pardusco (3,1 g, 96 % de pureza por HPLC y 96 % de ensayo por HPLC). Rendimiento del 78 %.

### Ejemplos

25 **Ejemplo 1. Acetilación de oripavina a 3-acetiloripavina (III). Preparación de 3-acetiloripavina (III).**

A una solución de oripavina (50 g, 0,1684 mol) en tolueno seco (100 ml) se añadió anhídrido acético (86 g, 0,8418 mol) con un baño de agua. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se evaporó el disolvente. Se llevaron a cabo varias evaporaciones conjuntas con tolueno y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/agua y el pH se llevó a 8,5 con una solución acuosa al 33 % de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (III) (51,52 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo con un 98,5 % de pureza y un 90 % en el ensayo por HPLC.

35 **Ejemplo 2. Acetilación de oripavina seguida de oxidación (un solo paso). Preparación de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) a partir de oripavina en un solo paso. Aislamiento de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) con solución al 20 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (escala de 40 g).**



40 Se añadió oripavina (40,0 g, 0,1345 mol) en porciones a anhídrido acético (86,4 g, 0,8463 mol) con un baño de hielo en 40 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (16,0 g) (baño de hielo) en media hora y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (16,0 g, 0,1411 mol) a aproximadamente 15 °C en 1,5 horas y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 20 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (IV) (36,4 g, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardusco con más de un 98 % de pureza y un 95 % de ensayo por HPLC.

**Ejemplo 3. Acetilación de oripavina seguida de oxidación (un solo paso). Preparación de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) a partir de oripavina en un solo paso. Aislamiento de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) con solución al 25 % de amoníaco.**

5 Se añadió oripavina (40,0 g, 0,1345 mol) en porciones a anhídrido acético (86,4 g, 0,8463 mol) con un baño de hielo en 40 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (16,0 g) (baño de hielo) en media hora y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (16,0 g, 0,1411 mol) a aproximadamente 10 °C en 1,5 horas y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa de amoníaco al 25 %. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (IV) (35,9 g) en forma de un sólido de color pardusco con un 95,5 % de pureza y un 94 % de ensayo por HPLC. (Rendimiento = 73,5 %).

15 **Ejemplo 4. Acetilación de oripavina seguida de oxidación (un solo paso). Preparación de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) a partir de oripavina en un solo paso. Aislamiento de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) con solución al 33 % de  $K_2CO_3$ .**

20 Se añadió oripavina (80,0 g, 0,269 mol) en porciones a anhídrido acético (173 g, 1,693 mol) a temperatura ambiente en 40 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (32,0 g) en 50 minutos y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (32,0 g, 0,282 mol) a aproximadamente 15 °C en 1,2 horas y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de  $K_2CO_3$ . La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (IV) (71,8 g, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco con más de un 98 % de pureza y un 96 % de ensayo por HPLC.

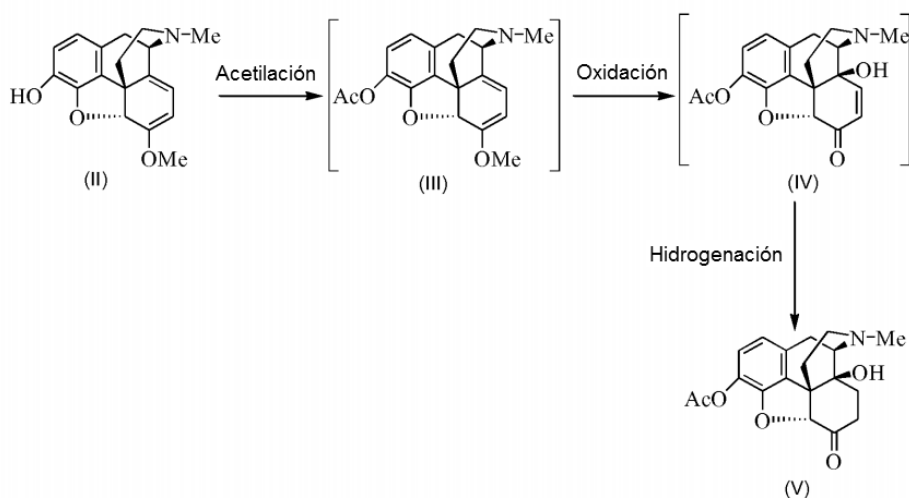
30 **Ejemplo 5. Acetilación de oripavina seguida de oxidación (un solo paso). Preparación de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) a partir de oripavina en un solo paso. Aislamiento de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) con solución al 50 % de  $K_2CO_3$ .**

35 Se añadió oripavina (80,0 g, 0,269 mol) en porciones a anhídrido acético (173 g, 1,693 mol) a temperatura ambiente en 20 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (32,0 g) en 37 minutos y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (32,0 g, 0,282 mol) a aproximadamente 15 °C en 74 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 50 % de  $K_2CO_3$ . La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (IV) (70,7 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco con un 99 % de pureza y un 95 % de ensayo por HPLC.

40 **Ejemplo 6. Acetilación de oripavina seguida de oxidación (un solo paso). Preparación de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) a partir de oripavina en un solo paso. Aislamiento de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) con solución al 33 % de  $K_2CO_3$  (escala de 120 g).**

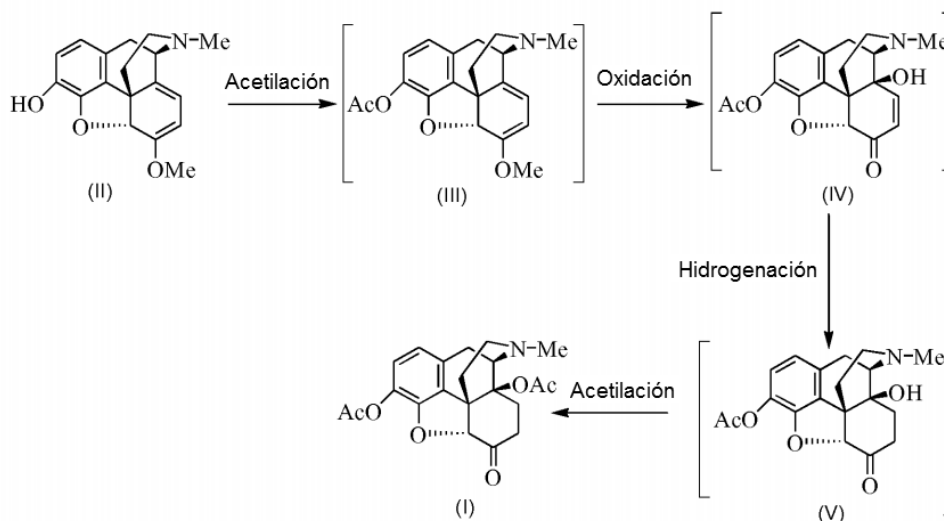
45 Se añadió oripavina (120,0 g, 0,404 mol) en porciones a anhídrido acético (260 g, 2,543 mol) a temperatura ambiente en 21 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (48 g) en 55 minutos y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (48 g, 0,424 mol) a aproximadamente 15 °C en 74 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de  $K_2CO_3$ . La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar (IV) (113,3 g, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco con un 98 % de pureza y un 95 % de ensayo por HPLC.

**Ejemplo 7. Acetilación de oripavina seguida de oxidación e hidrogenación (un solo paso). Preparación de 3-acetiloximorfona (V) a partir de oripavina en un solo paso.**



5 Se añadió oripavina (30,0 g, 0,1010 mol) en porciones a anhídrido acético (65 g, 0,6336 mol) a temperatura ambiente en 15 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (12,0 g) en 22 minutos y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (12,0 g, 0,1061 mol) a aproximadamente 15 °C en 44 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con agua (20 ml), se añadió Pd/C (5 %) y la mezcla se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo una filtración a través de Celite seguida del aclarado de la torta con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O. La solución resultante se evaporó hasta que se obtuvo una suspensión, a continuación se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La emulsión se filtró a través de Celite y se separaron las fases. La torta de Celite se aclaró con acetato de etilo y se usó para extraer de nuevo la fase acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta que se obtuvo una espuma de color pardo (35,5 g, se detectaron aproximadamente 27 g de (V) con un 82 % de pureza y un 78 % de rendimiento).

20 **Ejemplo 8. Acetilación de oripavina seguida de oxidación, hidrogenación y acetilación (un solo paso). Preparación de 3,14-diacetiloximorfona (I) a partir de oripavina en un solo paso.**

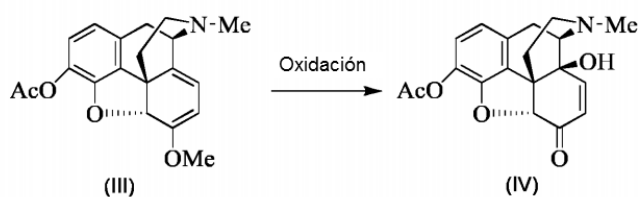


25 Se añadió oripavina (30,0 g, 0,1010 mol) en porciones a anhídrido acético (65 g, 0,6336 mol) a temperatura ambiente en 15 minutos y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (12,0 g) en 26 minutos y la mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (12,0 g, 0,1061 mol) a aproximadamente 15 °C en 35 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución oscura resultante se diluyó con agua (20 ml), se añadió Pd/C (5 %) y la mezcla se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo una filtración a través de Celite



seguida del aclarado de la torta con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O y el disolvente se evaporó azeotrópicamente a través de varias evaporaciones conjuntas con tolueno para proporcionar una solución de tolueno oscura que contenía aproximadamente un 25 % de producto. A la solución previa, se añadió anhídrido acético (22 g, 0,216 mol) y la mezcla se calentó a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 53,5 g de suspensión. Se añadieron 232 g de (2-MeTHF) y carbón vegetal. La suspensión oscura se calentó durante 30 minutos, se filtró, la mezcla obtenida se calentó a reflujo hasta la disolución total del producto y a continuación se retiró por destilación aproximadamente un 90 % del disolvente a presión atmosférica. La suspensión resultante se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C a 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar 21,5 g de un sólido de color pardusco (52 % de rendimiento) con un 95 % de pureza y un 94 % en el ensayo por HPLC.

#### Ejemplo 9. Oxidación de 3-acetiloripavina (III) a 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV).



Se preparó una suspensión de (III) (5,0 g, 0,0148 mol) en anhídrido acético (7,5 g, 0,0737 mol). A continuación se añadió agua (1,8 g) con un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (1,8 g, 0,0155 mol) a aproximadamente 15 °C y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, se enfrió con un baño de hielo y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se aclaró con agua y se secó para proporcionar un sólido de color pardusco (4,34 g, 67 % de rendimiento) con un 94 % de pureza y un 75 % en el ensayo por HPLC.

#### Ejemplo 10. Hidrogenación de 3-acetil-14-hidroximorfinona (IV) a 3-acetiloximorfona (V).



Una solución de (IV) (71,8, 0,210 mol), Pd/C (2,0 g, 2,8 %) en una mezcla de ácido acético (263 g)/agua (7 g) se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo la filtración a través de Celite seguida de aclarado con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O. La solución resultante se evaporó hasta que se obtuvo una suspensión, a continuación se diluyó con acetato de etilo (750 ml) y agua (165 ml) y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La emulsión formada se filtró a través de Celite y se separaron las fases. La torta de Celite se aclaró con acetato de etilo (200 ml) y se usó para extraer de nuevo la fase acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta que se obtuvo una espuma de color pardo (70,6 g) con más de un 97 % de pureza de (V), un 98 % de ensayo por HPLC, un 0,9 % de 3-acetil-14-hidroximorfinona y un 0,5 % de oximorfona. Rendimiento = 95 %.

#### Ejemplo 11. Hidrogenación de 3-acetiloximorfona (IV) a 3-acetiloximorfona (V).



Una solución de (IV) (70,7, 0,207 mol), Pd/C (1,9 g, 2,5 %) en una mezcla de ácido acético (280 g)/agua (7,5 g) se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo la filtración a través de Celite seguida de aclarado con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O. La solución resultante se evaporó hasta que se obtuvo una suspensión, a continuación se diluyó con tolueno (400 ml) y agua (150 ml) y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La emulsión se filtró a través de Celite y se separaron las fases. La torta de Celite se aclaró con tolueno (150 ml) y se

usó para extraer de nuevo la fase acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta que se obtuvo una solución de (V) en tolueno (68,8 g de producto en 260 g de tolueno). El análisis por HPLC de la solución reveló un 96 % de pureza, un 0,4 % de oximorfinona y un 0,4 % de oximorfona con un 97 % de rendimiento.

5

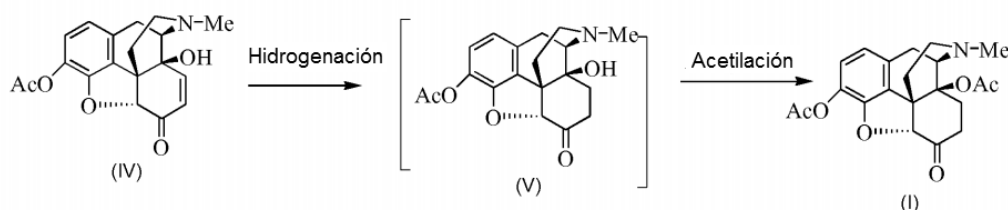
#### Ejemplo 12. Hidrogenación de 3-acetiloximorfinona (IV) a 3-acetiloximorfona (V).



10 Una solución de (IV) (100,4 g, 0,294 mol), Pd/C (2,6 g, 2,5 %) en una mezcla de ácido acético (360 g)/agua (40 g) se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo la filtración a través de Celite seguida de aclarado con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O. La solución resultante se evaporó hasta que se obtuvo una suspensión, a continuación se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y agua (200 ml) y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La emulsión se filtró a través de Celite y se separaron las fases. La torta de Celite se aclaró con acetato de etilo (200 ml) y se usó para extraer de nuevo la fase acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se añadió tolueno (100 g) y el disolvente se evaporó. La suspensión resultante se evaporó conjuntamente con tolueno con el fin de retirar el acetato de etilo remanente para proporcionar una solución de (V) en tolueno (100 g de producto en 385 g de tolueno). El análisis por HPLC de la solución reveló un 93 % de pureza, un 1,2 % de oximorfinona y un 1,2 % de oximorfona. Rendimiento = 99 %.

20

#### Ejemplo 13. Hidrogenación de 3-acetiloximorfinona (IV) seguida de acetilación a 3,14-diacetiloximorfona (I) (un solo paso).



25

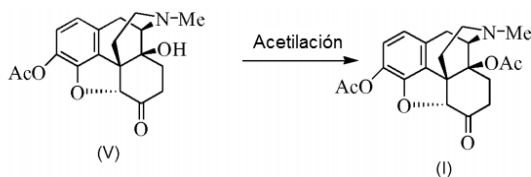
Una solución de (IV) (46 g, 0,1349 mol), Pd/C (0,75 g, 2,5 %) en una mezcla de 180 g de ácido acético y 20 g de agua se hidrogenó a presión (máximo de 3 bares) durante varias horas. Se llevó a cabo una filtración a través de Celite seguida de 35 g de una mezcla 1:1 de ácido acético y agua. El disolvente se evaporó azeotrópicamente mediante evaporaciones secuenciales conjuntas con tolueno hasta que se obtuvieron 60 g (se cuantificaron 45 g de V por HPLC) de suspensión con un 94 % de pureza y un 1,2 % de oximorfinona y un 1,5 % de oximorfona detectadas.

30

Al residuo previo (46 g de V, 0,1312 mol), se añadió tolueno seco (190 g) junto con anhídrido acético (26,8 g, 0,2624 mol) y la mezcla se calentó entre 70 y 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 75 g de un sólido de color pardo oscuro. La recristalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión de color pardo oscuro se filtró y se aclaró con diisopropil éter (70 g) para proporcionar 44,6 g de un sólido de color pardo oscuro que después de análisis por HPLC reveló un 97 % de pureza, un 89 % en el ensayo y ABUG: 0,3 %. El rendimiento de (T) fue de un 76 %.

40

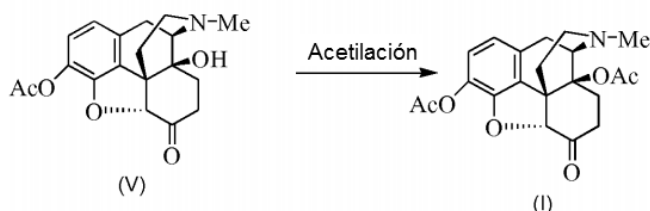
#### Ejemplo 14. Acetilación de 3-acetiloximorfona (V) a 3,14-diacetiloximorfona (I).



45 Una solución de (V) (70,6 g, 0,206 mol y aislada usando acetato de etilo), anhídrido acético (38 g, 0,371 mol) en tolueno seco (350 ml) se calentaron a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión

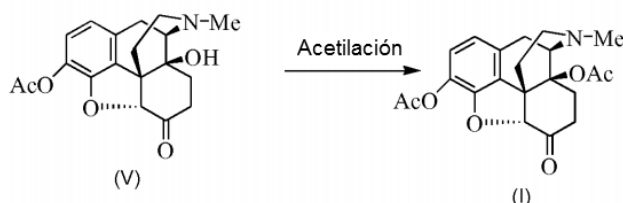
reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 100 g de suspensión. La recrystalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar (I) (70 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro con un 98 % de pureza y un 98 % de ensayo por HPLC. ABUG: 0,29 %.

**Ejemplo 15. Acetilación de 3-acetiloximorfona (V) a 3,14-diacetiloximorfona (I).**



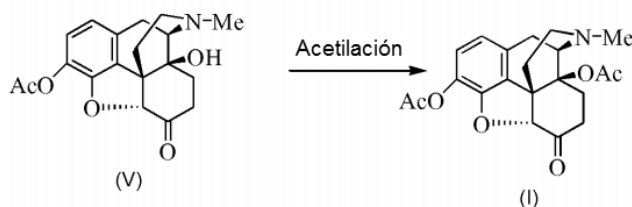
Una solución de (V) (14,3 g, 0,04169 mol (proveniente de (III) en un solo paso y aislada usando acetato de etilo), anhídrido acético (7,7 g, 0,075 mol) en tolueno seco (75 ml) se calentaron a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 29 g de suspensión. La recrystalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar 17 g de un sólido de color amarillo con un 94 % de pureza y un 92 % de ensayo por HPLC. El rendimiento de (I) fue de un 97 %. ABUG: 1,58 %.

**Ejemplo 16. Acetilación de 3-acetiloximorfona (V) a 3,14-diacetiloximorfona (I).**

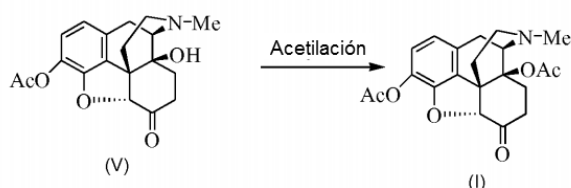


Una solución de (V) (27 g, 0,0787 mol (proveniente de oripavina en un solo paso y aislada usando acetato de etilo), anhídrido acético (14,5 g, 0,142 mol) en tolueno seco (90 ml) se calentaron a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 51 g de suspensión. La recrystalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar 26 g de un sólido de color amarillo con un 95 % de pureza y un 94 % de ensayo por HPLC. El rendimiento de (I) fue de un 80 %. ABUG: 0,90 %.

**Ejemplo 17. Acetilación de 3-acetiloximorfona (V) a 3,14-diacetiloximorfona (I).**



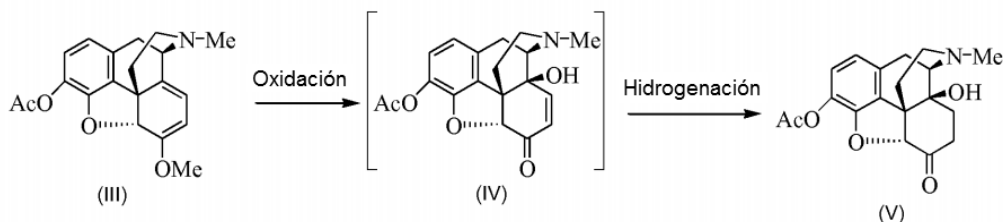
Una solución de (V) (100 g en 300 g de tolueno) y anhídrido acético (53,6 g, 0,525 mol) se calentaron a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 147 g de suspensión. La recrystalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar 101,8 g de un sólido de color amarillo con un 98 % de pureza y un 98 % de ensayo por HPLC. El rendimiento de (I) fue de un 89 %. ABUG: 0,29 %.

**Ejemplo 18. Acetilación de 3-acetiloximorfona (V) a 3,14-diacetiloximorfona (I).**

5 Una solución de (V) (100 g en 385 g de tolueno proveniente de un intercambio de disolvente entre acetato de etilo y tolueno realizado en el procesamiento de la reacción previa) y anhídrido acético (53,8 g, 0,527 mol) se calentaron a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 154 g de suspensión. La recristalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar 96,7 g de un sólido de color amarillo con un 98 % de pureza y un 98 % de ensayo por HPLC. El rendimiento de (I) fue de un 84 %. ABUK: 0,29 %

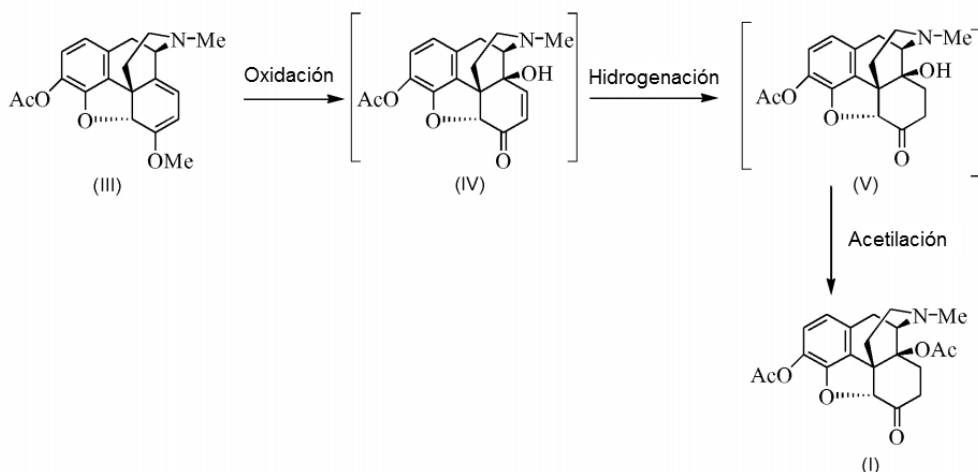
**Ejemplo 19. Oxidación de 3-acetilripavina (III) seguida de hidrogenación (un solo paso) para producir 3-acetiloximorfona (V).**

15



Se preparó una suspensión de (III) (25,0 g, 0,0738 mol) en anhídrido acético (38 g, 0,03687 mol). A continuación se añadió agua (8,8 g) con un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (8,8 g, 0,0774 mol) a aproximadamente 15 °C en 50 minutos y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche. La solución oscura resultante se diluyó con agua (15 ml), se añadió Pd/C (5 %) y la mezcla se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo una filtración a través de Celite seguida de aclarado con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O. La solución resultante se evaporó hasta que se obtuvo una suspensión, a continuación se diluyó con acetato de etilo y agua y el pH se llevó a 8,5 con solución acuosa al 33 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La emulsión resultante se filtró a través de Celite y se separaron las fases. La torta de Celite se aclaró con acetato de etilo y se usó para extraer de nuevo la fase acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta que se obtuvo una espuma de color pardo (24 g, se detectaron aproximadamente 14 g de (V) con un 70 % de pureza). También se observaron un 10 % de oximorfona y un 3,6 % de oximorfinona. El rendimiento de (I) fue de un 57 %.

25

**Ejemplo 20. Oxidación de 3-acetilripavina seguido de hidrogenación y acetilación (un solo paso) para producir 3,14-diacetiloximorfona (I).**

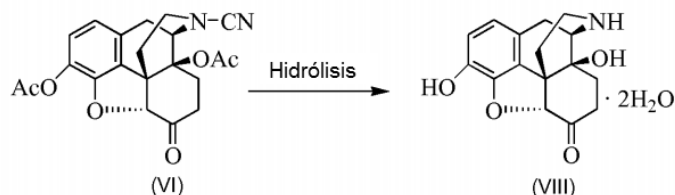
Se preparó una suspensión de (III) (25,0 g, 0,0738 mol) en anhídrido acético (38 g, 0,03687 mol). Se añadió agua (8,8 g) con un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (8,8 g, 0,0774 mol) a aproximadamente 15 °C y la reacción se mantuvo en agitación durante una noche. La solución oscura resultante se diluyó con agua (15 ml), se añadió Pd/C (5 %) y la mezcla se hidrogenó a presión durante varias horas. Se llevó a cabo la filtración a través de Celite seguida de aclarado con una mezcla 1:1 de AcOH:H<sub>2</sub>O. El disolvente se evaporó azeotrópicamente a través de varias evaporaciones conjuntas con tolueno para proporcionar una solución oscura en tolueno que contenía aproximadamente un 25 % de producto. A la solución previa, se añadió anhídrido acético (19 g, 0,186 mol) y la mezcla se calentó a 75 °C hasta finalización. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno seco hasta que se consiguieron 50 g de suspensión. La recristalización en 2-MeTHF dio una suspensión que se enfrió a -5 °C en 5 horas y la mezcla se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y se aclaró con diisopropil éter para proporcionar 20,2 g de un sólido de color pardusco con un 94 % de pureza y un 78 % de ensayo por HPLC. El rendimiento de (I) fue de un 55 % ABUK: 1,36 %.

#### 15 Ejemplo 21. Desmetilación de 3,14-diacetiloximorfona (I) a *N*-ciano-3,14-diacetiloximorfona (VI)



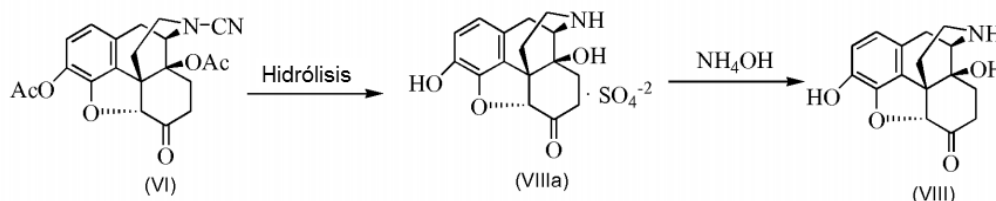
Se suspendió 3,14-diacetiloximorfona (I) (96 g, ≥98 % de ensayo, 0,244 mol) en acetonitrilo (576 ml) y se añadió bromuro de cianógeno (38,3 g, 0,361 mol). La suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a 70 °C. La reacción se enfrió a 2 °C durante 3 - 4 horas. Precipitó un sólido que se filtró y se lavó con acetonitrilo; se obtuvieron 86,5 g de un sólido de color blanco después de secado. Ensayo por HPLC: 95,5 %. Pureza por HPLC: 97 %, y se cuantificó menos de un 0,1 % de *N*-ciano-3,14-diacetiloximorfona. El rendimiento fue de un 85,3 %.

#### 25 Ejemplo 22. Hidrólisis de *N*-cianoderivado (VI) a noroximorfona (VIII)



Se suspendió *N*-ciano-3,14-diacetiloximorfona (VI) (89,3 g, 91,8 % de ensayo, 0,207 mol) en ácido sulfúrico al 25 % (1068 ml). La suspensión se calentó a reflujo y se agitó durante aproximadamente 18 horas a 100 °C; el sólido se disolvió después de 2 horas de reacción. La reacción se enfrió a 65 °C, se añadió carbón vegetal (5 %) y la suspensión se agitó a aproximadamente 60 °C durante 1 hora. Se filtró el carbón vegetal sobre Celite y se lavó con agua (230 ml). Se añadió amoníaco al 25 % (aproximadamente 650 ml) al filtrado hasta pH 9 a aproximadamente 50 °C y precipitó noroximorfona. La suspensión se enfrió y se agitó durante 1 hora a 5 °C y el sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 160 ml) y etanol (160 ml). Después de secado (50 °C al vacío), se obtuvieron 61,76 g de noroximorfona monohidratada (en forma de un sólido de color pardo claro). Ensayo por HPLC: 99 %. Pureza por HPLC: 99,7 %. ABUK: 770 ppm. El rendimiento fue de un 96,7 %.

#### 40 Ejemplo 23. Hidrólisis de *N*-cianoderivado (VI) a noroximorfona (VIII) (con aislamiento de sal de sulfato)



Se suspendió *N*-ciano-3,14-diacetiloximorfona (VI) (84,2 g, 96 % de ensayo, 0,204 mol) en ácido sulfúrico al 25 % (1045 ml). La suspensión se calentó a reflujo y se agitó durante aproximadamente 18 horas a 100 °C; el sólido se disolvió después de 2 horas de reacción. La reacción se enfrió a 65 °C, se añadió carbón vegetal (5 %) y la

suspensión se agitó a aproximadamente 60 °C durante 1 hora. Se filtró el carbón vegetal sobre Celite y se lavó con agua (75 ml). El filtrado se enfrió a 0 - 5 °C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 16 horas, y precipitó la sal de sulfato de noroximorfona. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con ácido sulfúrico al 25 % (25 ml). La sal húmeda (78 g que contenía 53,6 g de base de noroximorfona) se disolvió con agua (535 ml) a 60 - 65 °C y se añadió carbón vegetal (5 %). La suspensión se agitó a aproximadamente 60 °C durante 1 hora. Se filtró el carbón vegetal sobre Celite y se lavó con agua (15 ml) y el filtrado se neutralizó con amoníaco al 25 % (aproximadamente 22 ml) hasta pH 9 a aproximadamente 50 °C, y precipitó noroximorfona. La suspensión se enfrió y se agitó durante 1 hora a 10 °C; el sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 60 ml) y etanol (60 ml). Después de secado (50 °C), se obtuvieron 57,2 g de noroximorfona dihidratada (en forma de un sólido de color blanco). Ensayo por HPLC: 99 %. Pureza por HPLC: 99,8 %. ABUG: 120 ppm. El rendimiento fue de un 86 %.

#### Ejemplo 24. Purificación de noroximorfona (VIII) a través de su sal de sulfato

Se disolvieron 10 g de noroximorfona (7,3 % de agua, sólido de color gris: 99,66 % de pureza, 450 ppm de ABUG) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 25 % (160 ml) a aproximadamente 80 °C. La solución se enfrió a 0 - 5 °C en aproximadamente 3 horas y la suspensión se agitó a esta temperatura durante 5 horas. El sulfato precipitó a 50 - 55 °C en forma de un sólido cristalino de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con disolvente frío (5 ml).

Se obtuvieron 12,7 g de sólido húmedo.

El sólido húmedo obtenido se disolvió en agua (90 ml) a aproximadamente 60 °C y la solución se trató con carbón vegetal (0,4 g) durante aproximadamente 30 minutos. El carbón vegetal se filtró y se lavó con agua caliente (15 ml). El filtrado se alcalinizó con amoníaco hasta pH 8 a 50 °C y precipitó noroximorfona. La suspensión se enfrió a 10 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 20 ml) y etanol (20 ml).

Después de secado, se obtuvieron 9,2 g de noroximorfona dihidratada (en forma de un sólido de color blanco; 11,6 % de agua). Pureza por HPLC: 99,88 %. ABUG: 307 ppm. Rendimiento: 88 %.

#### Ejemplo 25. Purificación opcional de noroximorfona (VIII) a través de su clorhidrato

Se disolvieron 10 g de noroximorfona (7,3 % de agua, sólido de color gris: 99,66 % de pureza, 450 ppm de ABUG) en HCl al 16 % (160 ml) a aproximadamente 90 °C. La solución se enfrió a 0 - 5 °C en aproximadamente 3 horas y la suspensión se agitó a esta temperatura durante 5 horas. El clorhidrato precipitó a 60 - 65 °C en forma de un sólido cristalino de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con disolvente frío (5 ml).

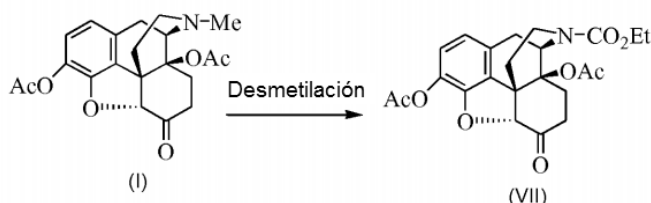
Se obtuvieron 12,6 g de sólido húmedo.

El sólido húmedo obtenido se disolvió en agua (90 ml) a aproximadamente 60 °C y la solución se trató con carbón vegetal (0,4 g) durante aproximadamente 30 minutos. El carbón vegetal se filtró y se lavó con agua caliente (15 ml). El filtrado se alcalinizó con amoníaco hasta pH 8 a 50 °C y precipitó noroximorfona. La suspensión se enfrió a 10 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 20 ml) y etanol (20 ml).

Después de secado, se obtuvieron 9,57 g de noroximorfona dihidratada (en forma de un sólido de color blanco; 10,7 % de agua).

Pureza por HPLC: 99,93 %. ABUG: 167 ppm. Rendimiento: 92 %.

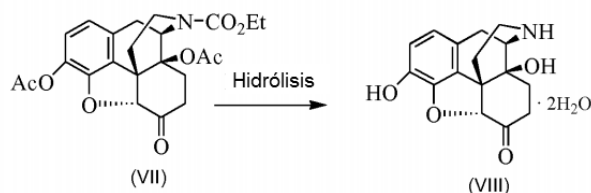
#### Ejemplo 26. Reacción de 3,14-diacetiloximorfona para producir (VII).



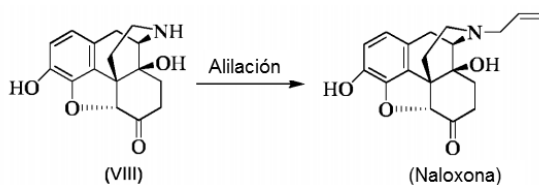
Se añadió 3,14-diacetiloximorfona (I) (5,0 g, 0,0129 mol) en una porción a una suspensión de bicarbonato de sodio (1,2 g, 0,0143 mol) en dicloroetano (16 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (3,2 g, 0,0299 mol) en dicloroetano (8,0 ml). Una vez se hubo realizado la adición, la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a reflujo hasta finalización (96 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar (VII) (5,78 g, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 27. Reacción de 3,14-diacetiloximorfona para producir un carbamato (VII).**

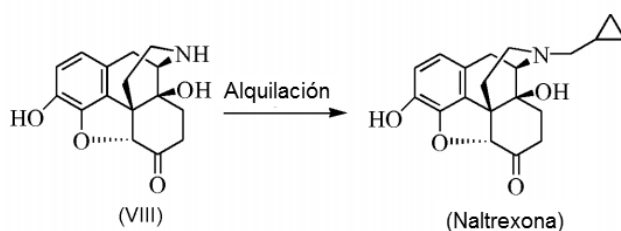
- 5 Se añadió 3,14-diacetiloximorfona (I) (5,0 g, 0,0129 mol) en una porción a una suspensión de bicarbonato de sodio (1,2 g, 0,0143 mol) en dicloroetano (16 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (3,2 g, 0,0299 mol) en dicloroetano (8,0 ml). Una vez se hubo realizado la adición, la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a reflujo hasta finalización (48 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar (VII) (6,85 g) en forma de una goma de color amarillo que se sometió directamente a la siguiente etapa de hidrólisis.

**Ejemplo 28. Hidrólisis del carbamato (VII) para producir noroximorfona (VIII)**

- 15 Una suspensión de *N*-etil carbamato-diacetiloximorfona (VII) (5,4 g, 0,0122 mol) en ácido sulfúrico al 40 % (60 ml) se calentó a 95 °C durante una noche. La solución resultante se enfrió a 75 °C, se añadió carbón vegetal y la suspensión de color negro se agitó durante 30 minutos a la temperatura mencionada. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se aclaró con agua caliente (60 °C). La solución clarificada se llevó a pH 8,5 con solución de amoníaco al 25 % manteniendo la temperatura entre 60-70 °C. Una vez se hubo realizado la basificación, la solución resultante se enfrió a 0 °C en 3 horas; la suspensión se filtró, se aclaró con agua y etanol y se secó para proporcionar 2,97 g de un sólido de color pardusco con un 96 % de pureza, un 91,5 % de ensayo por HPLC y un 78 % de rendimiento.

**Ejemplo 29. Alilación de noroximorfona (VIII) a naloxona**

- 30 Se suspendió noroximorfona (17,5 g, 10,74 % de agua, 0,054 mol) en *N*-metilpirrolidona (61,5 g) a ta. Se añadió hidrogenocarbonato de potasio (9,03 g, 0,090 mol) y la suspensión se agitó a 20 - 25 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de alilo (10,15 g, 0,084 mol) y la reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. Después de eso, se añadió agua (350 ml) y precipitó naloxona y el pH se ajustó a 9 con carbonato de potasio acuoso al 33 %. La suspensión se agitó a 0 - 5 °C durante 3 horas y el sólido se filtró y se lavó con agua (35 ml). Después de secado, se obtuvieron 17,43 g de naloxona (en forma de un sólido de color blanco). Ensayo por HPLC: 93 %. Pureza por HPLC: 98 %. Rendimiento: 91 %.

**Ejemplo 30. Alquilación de noroximorfona (VIII) a naltrexona**

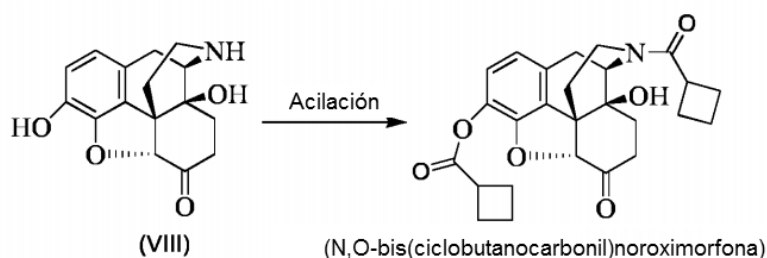
40

Se suspendió noroximorfona (7,18 g, 7 % de agua, 0,023 mol) en *N*-metilpirrolidona (26,5 g) a ta. Se añadió hidrogenocarbonato de potasio (3,88 g, 0,039 mol) y la suspensión se agitó a 20 - 25 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmetilo (4,06 g, 0,030 mol) y a continuación la reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de eso, se añadió cloruro de sodio acuoso al 10 % (150 ml) y precipitó naltrexona y el pH se ajustó a 9 con carbonato de potasio acuoso al 33 %. La suspensión se agitó a 0 - 5 °C durante 2 horas y el sólido se filtró y se lavó con agua (15 ml).

Después de secado, se obtuvieron 6,9 g de naltrexona (en forma de un sólido de color blanco).

10 Ensayo por HPLC: 98,8 %. Pureza por HPLC: 98,5 %. Rendimiento: 86 %.

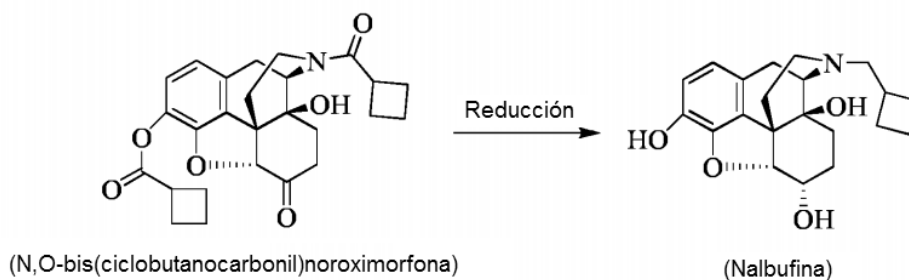
### Ejemplo 31. Acilación de noroximorfona a *N,O*-bis(ciclobutanocarbonil)noroximorfona



15 Se suspendió noroximorfona (10 g, 10 % de agua, 0,031 mol) en THF (90 ml) a ta. La suspensión se enfrió a 15 °C y se añadió gota a gota trietilamina (9,8 g, 0,97 mol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (9,9 g, 0,835 mol) a 15 °C en 30 minutos y la suspensión se agitó durante 1 hora. Las sales se filtraron y se lavaron con THF y el filtrado se evaporó para dar un aceite que se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 %. La fase orgánica se secó sobre sulfato y el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido pegajoso que se trituró con isopropil éter (100 ml). El sólido se filtró y se lavó con éter.

20 Después de secado (50 °C al vacío), se obtuvieron 12,5 g de *N,O*<sup>3</sup>-bis(ciclobutanocarbonil)noroximorfona (en forma de un sólido fino de color blanco). Pureza por HPLC: ≥98. Rendimiento: 87 %.

### Ejemplo 32. Reducción de *N,O*-bis(ciclobutanocarbonil)noroximorfona a nalbufina



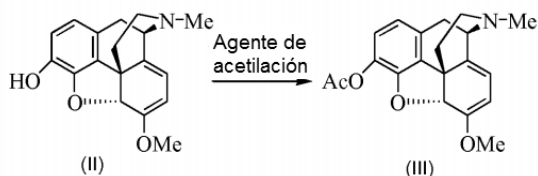
30 Se añadió una solución de 1 g (2,22 mmol) de *N,O*<sup>3</sup>-bis(ciclobutanocarbonil)noroximorfona en 10 ml de THF a una solución de complejo de borano:THF (50 ml) a 5 °C en 20 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 8 horas y se añadió ácido clorhídrico 3 M (20 ml) y a continuación esta mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió a ta y se filtraron las sales. El filtrado se diluyó con diclorometano y se neutralizó con amoníaco acuoso al 25 % hasta pH 8. La fase orgánica se secó sobre sulfato y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,6 g de nalbufina (en forma de un sólido de color blanco). Rendimiento 75 %. El producto se cristalizó en metanol para dar 0,15 g de producto puro.



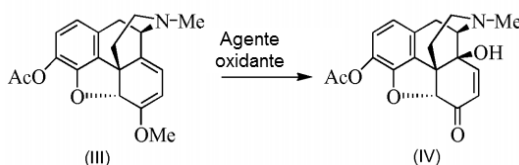
**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la preparación de 3,14-diacetiloximorfona (I) que comprende las etapas de:

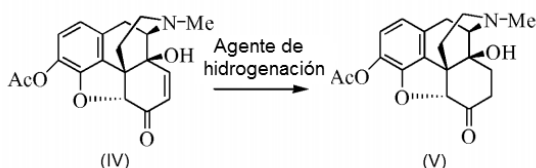
5 a) hacer reaccionar oripavina (II) con un agente de acetilación para producir el compuesto (III),



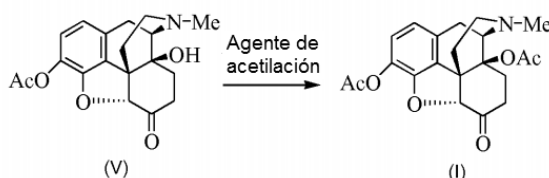
10 b) hacer reaccionar el compuesto (III) con un agente oxidante para producir el compuesto (IV),



c) hacer reaccionar el compuesto (IV) con un agente de hidrogenación para producir el compuesto (V),



d) hacer reaccionar el compuesto (V) con un agente de acetilación para producir 3,14-diacetiloximorfona (I).



2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa b) se lleva a cabo después de la etapa a) sin el aislamiento ni la purificación del producto (III).

25 3. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que la etapa d) se lleva a cabo después de la etapa c) sin el aislamiento ni la purificación del producto (V).

4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el producto (IV) se aísla de la mezcla de reacción resultante de la etapa b) antes de llevar a cabo la etapa c).

30 5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la etapa a) se lleva a cabo usando anhídrido acético como agente de acetilación.

35 6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que la etapa b) se lleva a cabo usando una mezcla de peróxido de hidrógeno y ácido acético como agente oxidante.

7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la etapa c) se lleva a cabo usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd/C como agente de hidrogenación.

40 8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la etapa d) se lleva a cabo usando anhídrido acético como agente de acetilación.

9. Un proceso para la preparación de noroximorfona (preferentemente en forma de hidrato) (VIII) en el que se prepara 3,14-diacetiloximorfona (I) de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 1 a 8 y a continuación se somete la 3,14-diacetiloximorfona (I) a un proceso que comprende las etapas de:

- 5 e) hacer reaccionar el compuesto (I) con un agente de desmetilación para producir el compuesto (VI) o el compuesto (VII), y  
f) hacer reaccionar el compuesto (VI) o el compuesto (VII) con un agente de hidrólisis para producir noroximorfona (VIII).
- 10 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que la etapa e) se lleva a cabo usando bromuro de cianógeno como agente de desmetilación para producir el compuesto (VI).
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que la etapa e) se lleva a cabo usando un cloroformiato como agente de desmetilación para producir el compuesto (VII).
- 15 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el cloroformiato es cloroformiato de etilo.
13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 en el que la etapa f) se lleva a cabo usando un ácido que tiene un pKa menor que 5.
- 20 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que el ácido es ácido sulfúrico.
15. Un proceso para la preparación de naloxona, naltrexona, nalbufina, nalfurafina o nalmefeno a partir de oripavina (II) que comprende la preparación de 3,14-diacetiloximorfona (I) de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 1 a 8, la conversión posterior de (I) en noroximorfona (VIII) como se describe en las reivindicaciones 9 a 14 y la conversión posterior de noroximorfona (VIII) en naloxona, naltrexona, nalbufina, nalfurafina o nalmefeno.
- 25