

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 594**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07840163 .5**

96 Fecha de presentación: **02.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2073636**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2009**

54 Título: **Procedimiento para preparar oximorfona**

30 Prioridad:

17.10.2006 US 829817 P
14.12.2006 US 611049

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

PENICK CORPORATION (100.0%)
33 INDUSTRIAL PARK ROAD
PENNSVILLE NJ 08070, US

72 Inventor/es:

HUANG, BAO-SHAN

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 392 594 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

Procedimiento para preparar oximorfona

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 60/829.817, presentada el 17 de octubre de 2006, y la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 11/611.049, presentada el 14 de diciembre de 2006.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a la preparación de opiáceos tales como 14-hidroximorfina, oximorfona y naloxona a partir de oripavina.

2. Antecedentes de la invención y técnica relacionada

15 La oximorfona, un potente analgésico opiáceo, es un sustituto semisintético para la morfina. Es aproximadamente diez veces más potente que la morfina. En los Estados Unidos, la FDA ha aprobado el clorhidrato de oximorfona en forma oral, parenteral y de supositorio. Naltrexona, metilnaltrexona, buprenorfina, nalmeveno, nalorfina y naloxona son otros opiáceos útiles.

La oximorfona también puede convertirse en estos y otros compuestos útiles, tales como compuestos nal, incluyendo la naloxona.

20 La oximorfona se sintetiza normalmente usando tebaína, morfina u otro compuesto como material de partida. La tebaína, cuando se usa, se obtiene generalmente de la paja de adormidera concentrada (CSP-T), un extracto de adormidera relativamente rico en tebaína. Los esquemas de reacción para producir oximorfona a partir de tebaína tienen varias etapas, hasta productos intermedios tales como oxiconona, y luego la conversión del grupo 3-metoxilo de la oxiconona en el grupo 3-hidroxilo de la oximorfona. La patente estadounidense 6.291.675, por ejemplo, da a conocer un método para la O-desmetilación del grupo 3-metoxilo de los opiáceos mediante el uso de un compuesto de hidruro de litio, proporcionando un rendimiento de opioide O-desmetilado de al menos el 23%. La patente estadounidense n.º 25 5.922.876 da a conocer la preparación de oximorfona a partir de morfina. El procedimiento incluye la protección del grupo 3-hidroxilo de la morfina con un grupo aceto o bencilo.

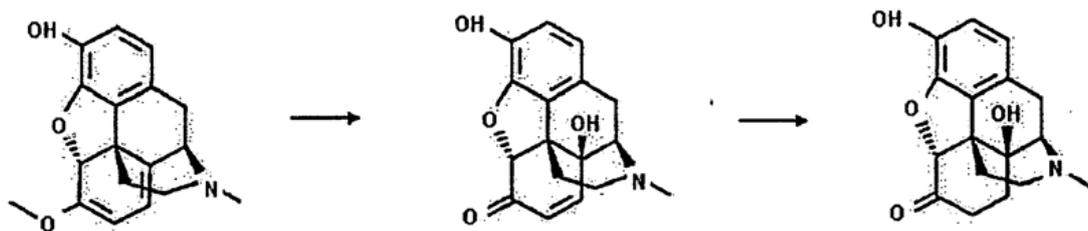
Las síntesis según la presente invención no incluyen la conversión de un grupo 3-metoxilo presente en opiáceos en un grupo 3-hidroxilo, y por tanto se espera que den como resultado un aumento de las eficiencias de reacción, tales como una reducción de las complejidades de reacción y un aumento del rendimiento.

30 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

35 La invención se refiere a un método de preparación de oximorfona tal como se define en la reivindicación 1. Se ha descubierto que la oripavina puede convertirse de manera económica en otros opiáceos, tales como oximorfona, y derivados de los mismos. Puede usarse cualquier material de partida que comprenda oripavina. El material de partida comprende preferiblemente más de aproximadamente el 50% en peso de oripavina, preferiblemente más de aproximadamente el 70%, más preferiblemente más de aproximadamente el 95%. El material de partida es preferiblemente oripavina purificada, o un concentrado de paja de adormidera que comprende oripavina como alcaloide principal (CPS-O).

40 Preferiblemente, la oripavina comprende "oripavina natural," pero también puede comprender cualquier fuente de oripavina. Por "oripavina natural" se quiere decir oripavina obtenida directamente de una fuente natural (por ejemplo, botánica, bacteriana modificada por bioingeniería, etc.), y se pretende distinguir de oripavina obtenida en un laboratorio o entorno industrial mediante síntesis química parcial o total, por ejemplo, oripavina sintética o semisintética. La oripavina natural incluye, sin limitación, CPS-O, y oripavina purificada obtenida de CSP-O u otra paja de adormidera.

45 Se oxida la oripavina con un agente oxidante para obtener 14-hidroximorfina. Entonces se reduce la 14-hidroximorfina preferiblemente con un agente reductor para obtener oximorfona. También puede usarse la 14-hidroximorfina de otras maneras, preferiblemente para preparar otros productos.



Oripavina

14-Hidroxi-morfina

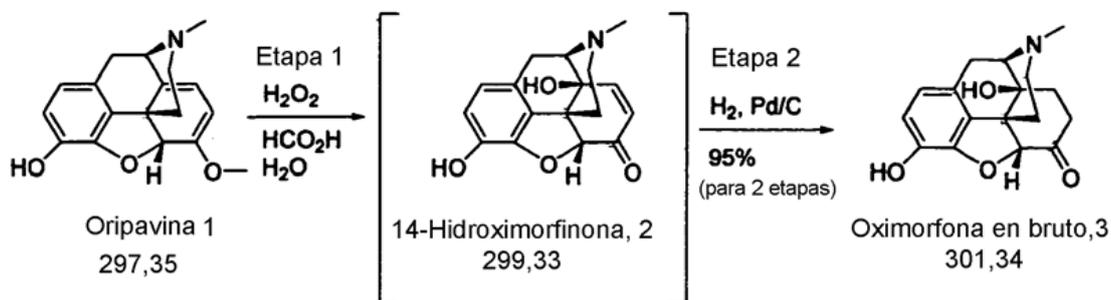
Oximorfona

5 El agente oxidante se selecciona de peroxiácidos, seleccionados de ácido per fórmico, ácido peracético o ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA). Pueden usarse mezclas de agentes oxidantes. El peroxiácido puede añadirse o prepararse *in situ*.

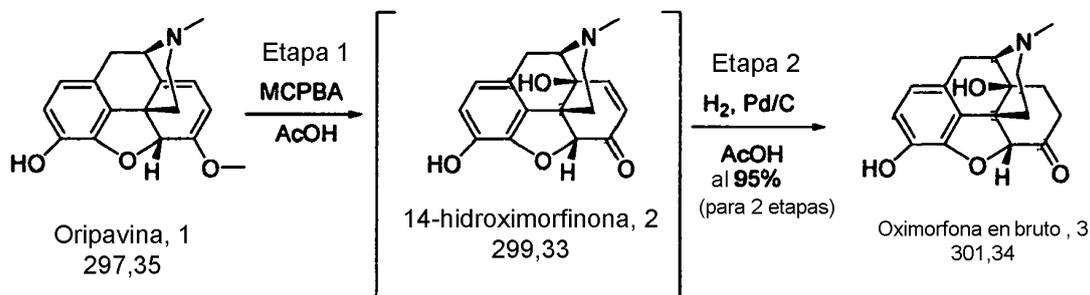
10 Cuando el agente oxidante comprende un peroxiácido preparado *in situ*, puede prepararse de cualquier manera, preferiblemente combinando un peróxido y un ácido. Puede usarse cualquier peróxido o combinación de peróxidos que pueda proporcionar los peroxiácidos definidos anteriormente, preferiblemente peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de hidrógeno acuoso. Puede usarse cualquier ácido o combinación de ácidos que pueda proporcionar los peroxiácidos definidos anteriormente, preferiblemente ácido fórmico, o ácido acético, por ejemplo, disoluciones acuosas de ácido fórmico y/o ácido acético. Puede obtenerse ácido per fórmico, por ejemplo, combinando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, y puede obtenerse ácido peracético combinando peróxido de hidrógeno con ácido acético.

15 La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, preferiblemente un disolvente acuoso. Cuando el agente oxidante comprende ácido per fórmico, el disolvente comprende ácido fórmico, y cuando el agente oxidante comprende ácido peracético, el disolvente comprende ácido acético. Cuando se usa MCPBA, el disolvente comprende ácido acético.

Un procedimiento a modo de ejemplo utilizando ácido per fórmico como agente oxidante es:



Un procedimiento a modo de ejemplo utilizando MCPBA como agente oxidante es:



20

25

Puede utilizarse cualquier temperatura que permita que la reacción avance. No es necesario que la temperatura permanezca constante, y puede variar durante la reacción. Las temperaturas de reacción superiores aceleran la reacción, pero pueden aumentar la formación de subproductos. Diferentes agentes de oxidación pueden funcionar de forma óptima a diferentes temperaturas. Las reacciones que emplean ácido per fórmico, por ejemplo se realizan preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 a 60°C, más preferiblemente de aproximadamente 40-50°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente 50°C. Las reacciones que emplean MCPBA se realizan preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0 a 40°C, más preferiblemente de aproximadamente 10-30°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 25°C.

La reacción se realiza en condiciones que convierten la oripavina en 14-hidroximorfinona. Preferiblemente, al menos aproximadamente el 90% de la oripavina se convierte en 14-hidroximorfinona, más preferiblemente, aproximadamente el 95%, incluso más preferiblemente, aproximadamente el 98% o el 99%. Preferiblemente, la conversión de oripavina en 14-hidroximorfinona será de aproximadamente el 100%.

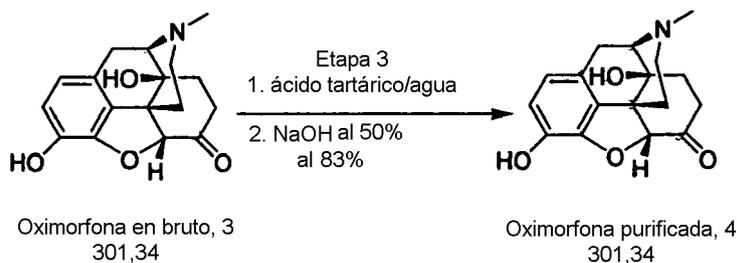
- 5 La cantidad restante de oripavina en la mezcla de reacción, así como la cantidad de 14-hidroximorfinona producida, pueden determinarse mediante cualquier método, preferiblemente mediante CCF o HPLC.

Puede usarse cualquier agente reductor para convertir 14-hidroximorfinona en oximorfona. La hidrogenación catalítica es un método preferido, por ejemplo, con un catalizador de paladio, preferiblemente Pd/C.

- 10 La hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo a cualquier presión adecuada, y se realiza preferiblemente por completo, o en parte, en un entorno a baja presión. La hidrogenación catalítica incluye preferiblemente hidrogenación a o mayor que, aproximadamente presión de 1 atmósfera. Por "baja presión" quiere decirse preferiblemente menos de aproximadamente 10 atm, o menos de aproximadamente 4 atm. Las reacciones de hidrogenación catalítica, por tanto, incluyen hidrogenación a, por ejemplo, aproximadamente 1-10 o aproximadamente 1-4 atm. La hidrogenación a baja presión requiere generalmente procesamiento menos caro y/o menores costes de equipo que la hidrogenación a presiones superiores.

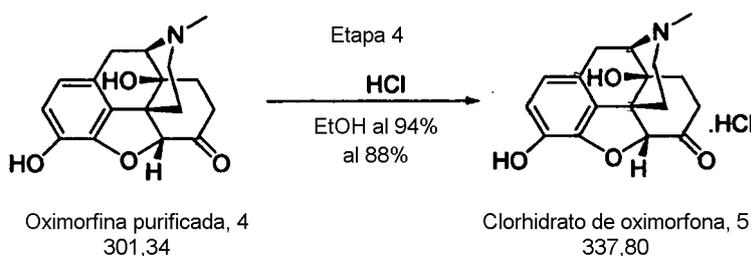
La oxidación y la reducción pueden llevarse a cabo como un procedimiento en "un solo recipiente", o pueden realizarse en recipientes separados. La 14-hidroximorfinona puede aislarse, pero no necesita aislarse, antes de la reducción. En una realización preferida, la 14-hidroximorfinona no se aísla en forma sólida antes de la reducción.

- 20 Preferiblemente se purifica el opiáceo, por ejemplo, oximorfona, o una sal del mismo. Preferiblemente, la oximorfona en bruto se aísla, se purifica y se convierte en una sal, preferiblemente la sal de clorhidrato. Un procedimiento a modo de ejemplo para la purificación de la base de oripavina en bruto es:



- 25 Pueden utilizarse adyuvantes de purificación en el procedimiento de purificación. Los adyuvantes de purificación preferidos incluyen adsorbentes. Algunos adyuvantes de purificación preferidos incluyen carbón activado (disponible comercialmente como, por ejemplo, Darco), y/o celulosa en polvo (disponible comercialmente como, por ejemplo, Solka-Floc). Puede usarse el agente reductor bisulfito de sodio, por ejemplo, cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de oxidantes, por ejemplo, bajo una atmósfera oxidante. Cuando se realiza la reacción bajo una atmósfera no oxidante, por ejemplo, gas nitrógeno, es posible omitir el bisulfito de sodio. Un experto habitual en la técnica puede seleccionar y usar otros adyuvantes de purificación, incluyendo adyuvantes de purificación conocidos en la técnica.

- 30 También pueden prepararse sales de opiáceos, por ejemplo, de oximorfona. En la presente invención se incluye cualquier sal, preferiblemente una sal terapéuticamente aceptable. Una sal preferida es el clorhidrato. Se conocen en la técnica métodos para preparar sales de compuestos. Un procedimiento a modo de ejemplo para preparar la sal de clorhidrato de oximorfona purificada es:



- 35 Generalmente, se suspende o se disuelve oximorfona, preferiblemente oximorfona purificada, en un líquido, preferiblemente un alcohol y/o agua; y más preferiblemente etanol, 2-propanol, combinaciones de los mismos, y combinaciones con agua. Entonces, se añade a la mezcla un ácido, tal como ácido clorhídrico (preferiblemente HCl

concentrado o gaseoso). Tras enfriarse durante un periodo de tiempo, preferiblemente una vez que la reacción está completa o sustancialmente completa, se separa la sal de oximorfona de la mezcla, se lava, y se seca.

5 Puede prepararse oximorfona, o una sal de la misma, preferiblemente oximorfona-HCl, en formas de dosificación farmacéuticas. Las formas de dosificación farmacéuticas incluyen, pero se limitan a, comprimidos, píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas de gelatina dura o blanda), formulaciones parenterales, supositorios, parches y polvos. Se prefiere generalmente, una sal, por ejemplo, el clorhidrato. También puede usarse la base de oximorfona, por ejemplo, para parches transdérmicos. Las formas de dosificación preferidas incluyen formulaciones parenterales y supositorios.

También puede convertirse la oximorfona en otros compuestos, tales como naloxona. Se conocen métodos en la técnica para efectuar esta conversión.

10 Ejemplos

Ejemplo 1: Oximorfona en bruto a partir de oripavina

15 A una disolución con agitación de oripavina (166,7 mg; 0,561 mmol) en 0,5 ml de ácido fórmico al 30% (4,185 mmol) se añaden 0,1 ml peróxido de hidrógeno al 30% (0,979 mmol), y se agita la mezcla resultante a 50°C. Tras completarse la transformación tal como se indica mediante CCF, se transfiere la mezcla de reacción a un dispositivo Parr Shaker (agitador por sacudidas), y se añade Pd/C al 5% (51,9 mg). Se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente a 28 pulgadas de Hg durante la noche, se filtra, se basifica con NH₄OH, y se extrae con cloruro de metileno (5 x 15 ml). Se evapora el extracto a presión reducida para dar 113,4 mg de un sólido de color amarillo pálido, rendimiento del 67,1%. El producto tiene un tiempo de retención idéntico en HPLC y el mismo valor de R_f en CCF que un patrón de oximorfona.

Ejemplo 2: Oximorfona en bruto a partir de oripavina

20 Se carga un matraz de tres bocas y fondo redondo de 500 ml con oripavina (50,0 g, 168 mmol), agua desionizada (70 ml) y ácido fórmico al 90% (42,0 g, 0,821 mol). Se agita la disolución a 30-40°C y se añade a la composición peróxido de hidrógeno al 35% gota a gota (19,7 g, 0,203 mol) mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 40°C. Tras completarse la adición, se agita la mezcla a 40-50°C durante 4 horas. Se transfiere la mezcla de reacción a un recipiente de hidrogenación de 1 l y se añaden Pd/C al 5% (3,2 g) y 2-propanol (160 ml). La hidrogenación avanza a 46-52 psig a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 18 h). Se elimina mediante filtración el catalizador en la mezcla. Se combinan el filtrado y los lavados y se basifican con NaOH al 50% (59,6 g) hasta pH 9,16. Durante la basificación, se mantiene la temperatura por debajo de los 30°C. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtra para dar un sólido de color marrón, que entonces se seca a 90°C y vacío de 25" Hg durante la noche para proporcionar la oximorfona en bruto como sólidos de color marrón claro (48,2 g, 160 mmol, rendimiento del 95,2%).

Ejemplo 2b: Oximorfona en bruto a partir de oripavina

35 Se convierte oripavina (50,0 g, 168 mmol), en 14-hidroximorfinona como en el ejemplo 2 a través e incluyendo la adición de peróxido de hidrógeno. Tras completarse la adición, se agita la mezcla a 40-50°C. Se determina mediante HPLC que la razón de áreas de 14-hidroximorfinona:oripavina es de 27,2:72,8 tras 1 hora, y de 99,3:0,7 tras 4 horas. Tras 4 horas y 40 minutos, se transfiere la mezcla de reacción a un recipiente de hidrogenación de 1 l y se añade Pd/C al 5% (3,2 g) (Degussa E101 o/w, H₂O 56,2%). La hidrogenación avanza a 46-52 psig a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 18 h). Se filtra la mezcla, y se aclara con aproximadamente 50 ml de agua. Se obtienen 250 ml de filtrado, a los que se añaden 25 ml de butanol, proporcionando una mezcla que tiene un pH de 2,86. Mientras que se mantiene a menos de 30°C, o a aproximadamente 19,6°C, se basifica el filtrado con 57,5 g de NaOH al 50%, dando como resultado un pH de 9,05. Se agita la mezcla durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente, se filtra, se lava con agua (4 x 50 ml), proporcionando un sólido de color marrón. Se seca la torta húmeda a 93°C a 25" Hg durante la noche, proporcionando 44,2 g, rendimiento del 87,2%, de oximorfona como un sólido de color marrón claro.

Ejemplo 3: Oximorfona en bruto a partir de CPS-O:

45 Se agita una mezcla de CPS-O (6,92 g contiene un 76% (5,26 g, 17,7 mmol) de oripavina), ácido metacloroperóxibenzoico (MCPBA, 4,30 g) y ácido acético glacial (52 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se espera entonces que la cantidad de oripavina no sea de más del 1% mediante análisis de HPLC. A la mezcla de 14-hidroximorfinona resultante, se le añade Pd/C al 5% (0,55 g) y la hidrogenación avanza a temperatura ambiente a 48 psig de hidrógeno durante aproximadamente 18 horas. Se espera que la cantidad de 14-hidroximorfinona sin reaccionar no sea de más del 0,5% mediante análisis de HPLC. Se filtra la mezcla para eliminar el catalizador y se evapora el filtrado casi hasta sequedad. Se disuelve el residuo en agua y se basifica hasta pH 9 mediante hidróxido de amonio. Se recogen los sólidos mediante filtración y se secan a 90°C y a 25 pulgadas de Hg de vacío durante 3 horas para dar oximorfona en bruto (rendimiento esperado de aproximadamente el 95%).

Ejemplo 4: Oximorfona purificada

55 Se agita una suspensión de oximorfona en bruto (20,0 g, 66 mmol) y agua (120 ml) a 45-55° C. Se añade ácido tartárico (5,5 g) para ajustar el pH a 4,35 hasta la disolución completa. Se añaden Darco (1,0 g) y Solka-floc (1,0 g) y se agita a

5 45-55°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla y se aclara con agua (10 ml). Se combinan el filtrado y los lavados y a esto se le añaden Darco (1,0 g), Solka-floc (1,0 g) y bisulfito de sodio (0,4 g). Se agita la mezcla durante 1 hora a 45-55°C, se filtra y se aclara con agua (10 ml). Se añade 1-BuOH (12 ml) al filtrado y se agita a 45-55°C. Se añade NaOH al 50% (6,1 g) para ajustar el pH a 8,56 a 45-55°C, en particular, a 50,5°C. Se enfría la suspensión hasta temperatura ambiente y se filtra. Se recogen sólidos de color marrón claro y se secan a 65°C y vacío de 25" Hg durante la noche para dar oximorfona purificada (18,2 g, 60 mmol, rendimiento del 91,0%).

Ejemplo 5: Oximorfona-HCl a partir de oximorfona purificada

10 Se suspende oximorfona purificada (17,8 g, 59 mmol) en etanol ac. al 94% (107 ml) y se agita a 50-60°C. Se añade lentamente ácido clorhídrico concentrado (al 32%) para ajustar el pH a 2,58. Se deja enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y luego se enfría adicionalmente hasta 0-10°C, se agita durante 2 horas y se filtra, entonces se lava con etanol (3 x 20 ml). Se secan a 75°C los sólidos aislados a 25 pulgadas de Hg durante la noche para dar oximorfona-HCl como sólidos de color blanco (17,3 g, 51 mmol, rendimiento del 86,7%).

Este oximorfona-HCl cumple las especificaciones en la monografía de la USP 2006 para clorhidrato de oximorfona.

15 Aunque se ha descrito la invención con referencia a medios, materiales y realizaciones particulares, debe observarse que la invención no se limita a los datos dados a conocer, y se extiende a todos los equivalentes dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de oximorfona o una sal de la misma, que comprende:
 - una única etapa de oxidación de oripavina para obtener 14-hidroximorfinona, comprendiendo dicha etapa de oxidación oxidar oripavina con un agente oxidante seleccionado de ácido perfórmico, ácido peracético o ácido m-cloroperoxibenzoico, llevándose a cabo la reacción en un disolvente que comprende:
 - ácido fórmico, cuando el agente comprende ácido perfórmico; y
 - ácido acético cuando el agente comprende ácido peracético o ácido m-cloroperoxibenzoico; y
 - reducir la 14-hidroximorfinona para obtener oximorfona.
2. Método según la reivindicación 1, en el que la reducción incluye hidrogenación catalítica.
3. Método según la reivindicación 1, en el que la reducción comprende hidrogenación catalizada por paladio.
4. Método según la reivindicación 2, en el que la hidrogenación incluye hidrogenación a baja presión.
5. Método según la reivindicación 1, que comprende además convertir la oximorfona en una sal de oximorfona.
6. Método según la reivindicación 5, en el que la sal de oximorfina comprende clorhidrato de oximorfona.
7. Método según la reivindicación 1, que comprende además purificar la oximorfona o sal de la misma.
8. Método según la reivindicación 7, que comprende recristalizar la oximorfona o sal de la misma.
9. Método según la reivindicación 1, en el que la oripavina incluye oripavina presente en un concentrado de paja de adormidera que comprende oripavina como alcaloide principal.