(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 659 168**

(51) Int. CI.:

C07D 489/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2011 PCT/US2011/042834**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12003468**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11738337 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2588481**

(54) Título: **Proceso para la síntesis y purificación de oxicodona**

(30) Prioridad:

02.07.2010 US 361151 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2018

(73) Titular/es:

JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB

(72) Inventor/es:

KESKENY, ERNO, M.;
MENCEL, JAMES, J. y
DUNG, JEN-SEN

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis y purificación de oxicodona

Antecedentes de la invención

Diversos informes han identificado el papel de dos isómeros de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en la formación de 14-hidroxicodeinona, una cetona α,β-insaturada ("ABUK") y una impureza supuestamente genotóxica en el clorhidrato de oxicodona. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.683.072 de Chapman y col. señala que "[d]urante las reacciones de formación de sal conocidas en la técnica, el componente de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se convierte en 14-hidroxicodeinona mediante deshidratación catalizada por ácido. Véase también Weiss, J. Org. Chem., 22(11): 1505-08 (1957). Por tanto, la 14-hidroxicodeinona se aumenta en el producto final" (véase columna 8, líneas 7-12). De manera análoga, Cox (documentos WO 2008/070656 y WO 2008/070658) indica que "la DHDHC [8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona] se convierte fácilmente en 14-hidroxicodeinona. Esta conversión se produce durante la conversión de la base de oxicodona (también conocida como base libre de oxicodona) en clorhidrato de oxicodona, por tanto, la 14-hidroxicodeinona está presente en el clorhidrato de oxicodona final" (pág. 3, líneas 5-7). Por tanto, se entiende que los dioles de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona isoméricos son inestables de tal manera que, durante la conversión de la base libre de oxicodona en clorhidrato de oxicodona, estos pueden someterse a deshidratación catalizada por ácido para formar la impureza de ABUK de 14-hidroxicodeinona. Weiss enseña que la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona puede recristalizarse a partir de HCl 2 N si el tratamiento es rápido, pero también informa que el tratamiento en "ácido diluido (1:1) en un baño de agua en ebullición durante 20 minutos" convierte las especies de dihidroxi en 14-hidroxicodeinona. Aunque Weiss no indica la mezcla de isómeros de dihidroxi manipulados durante la recristalización de 2 N y la posterior hidrólisis a 14-hidroxicodeinona, esto implica que ambos isómeros de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se deshidratarán para formar 14-hidroxicodinona. Los informes recientes, incluyendo la patente '072 de Chapman, y Baldwin (véase la Declaración de Baldwin en apoyo de la solicitud de patente estadounidense n.º 11/729.741) han señalado al alfa isómero como el diol aparente más hidrolíticamente inestable de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. Baldwin cita el Ejemplo 3 de la patente estadounidense de Chapman n.º 7.674.800 como demostración de que la deshidratación se produce en condiciones de HCl acuoso tan bajo como 0,2 N a 75 °C. Baldwin contrasta esto con el informe de Weiss para afirmar que uno de los dos isómeros es mucho más propenso a la deshidratación catalizada por ácido.

Los presentes inventores prepararon y caracterizaron la 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona y usaron esta para desarrollar una metodología analítica para medir los alfa y beta isómeros mediante CL/EM hasta un límite de detección de 2 ppm. Se observó que dos picos de HPLC en los tiempos de retención relativos (TRR) de 0,82 y 0,91 frente a oxicodona tenían una masa que correspondía a 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona tras el análisis de CL/EM. Se identificó el pico en un TRR de 0,91 como el 8β diol. La exposición de una mezcla de las dos especies a ácido mostró una correlación entre la pérdida del pico de TRR de 0,82 con el crecimiento de la 14-hidroxicodeinona durante un período de 20 horas. El pico en un TRR de 0,91 se degradó poco en las mismas condiciones durante el período de 20 horas. Sobre la base de este estudio y en vista de las afirmaciones de Baldwin, el pico en un TRR de 0,82 se asignó como el 8α diol para los fines del desarrollo de la invención.

Se ha publicado una diversidad de procedimientos para la producción del clorhidrato de oxicodona con niveles bajos de 14-hidroxicodeinona. La patente '072 de Chapman, así como otras patentes en la familia de patentes de Chapman, y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0149559 concedida a Shafer y col., por ejemplo, informan sobre los métodos en los que los dioles, como contaminantes en la oxicodona, se deshidratan usando ácido acuoso u ácidos orgánicos en disolventes inorgánicos para formar la 14-hidroxicodeinona. Chapman describe la conversión de la 14-hidrocodeinona en oxicodona mediante hidrogenación a medida que se produce la deshidratación. Esto evita la inversión por rehidratación del enlace doble 7,8 y minimiza la posibilidad de tener la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona como un precursor de ABUK en el producto de clorhidrato de oxicodona final. Shafer retiene la 14-hidroxicodeinona con un nucléofilo de tiol, formando un aducto extraíble con agua que puede separarse fácilmente de la oxicodona.

La publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2007/103105 de Buehler y col. asimismo describe las condiciones que pueden deshidratar los dioles en cierta medida y, de manera similar a Shafer, trata la 14-hidroxicodeinona con un nucleófilo de azufre o un ácido inorgánico que contiene azufre o sal del mismo para formar un aducto soluble en agua. El procedimiento de Buehler usa especies similares al *meta*-bisulfito, que reaccionan con la oxicodona de una manera 1,2 y con 14-hidroxicodeinona de una manera 1,4 y 1,2 para formar aductos solubles de cada una. Tras un ajuste del pH hasta aproximadamente pH 9, los aductos 1,2 sulfito hidrolizan a la cetona; sin embargo, el aducto 1,4 derivado de la 14-hidroxicodeinona permanece intacto y confiere solubilidad en agua. A un pH 9, la oxicodona precipita o puede extraerse preferentemente en disolvente orgánico y la 14-hidroxicodeinona aductada permanece en la mezcla acuosa. El procedimiento de Shafer difiere en el énfasis en la formación del aducto 1,4 de 14-hidroxicodeinona y no se basa explícitamente en la hidrólisis de 1,2 selectiva para recuperar y separar la oxicodona del aducto 1,4 soluble en agua.

La derivatización de la 14-hidroxicodeinona con un reactivo basado en azufre, ya sea como una especie libre o unida

a resina, es común para Shafer, Cox y Buehler. Al menos Chapman y Shafer encuentran aspectos en común en cuanto a: (1) forzar la deshidratación de los dioles en presencia de oxicodona; y (2) consumir o retirar posteriormente la 14-hidroxicodeinona resultante, ya sea como oxicodona o como un derivado separable de la oxicodona.

Currie y col. (Journal of the Chemical Society, 1960, 773-781) describe algunas reacciones de la 14-hidroxicodeína.

El documento WO2006/138020 (concedido a Mallinckrodt Inc.) describe la síntesis de opiáceos de 14-hidroxilo a través de 1-halotebaína o análogos.

Sumario de la invención

Los inventores han hallado que el alfa diol de la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona puede estar presente en hasta 1.000 ppm en la base de oxicodona, y que el beta diol puede estar presente a niveles incluso superiores. Esencialmente, los procedimientos destacados anteriormente tienen el potencial de crear y contaminar activamente el clorhidrato de oxicodona con más de 1.000 ppm de la impureza no deseada, supuestamente genotóxica, entonces requieren medidas para retirar rigurosamente la impureza. También existe la posibilidad de que las medidas para destruir los precursores de diol no se desarrollen de manera exhaustiva, tal como se indica, por ejemplo, en el Ejemplo 3 de la patente estadounidense n.º 7.129.248 de Chapman y col., en el que aparece una nota de advertencia de que la sal de oxicodona purificada debe manejarse con cuidado para evitar la deshidratación de los dioles restantes que reforman la 14-hidroxicodeinona y contaminan el producto.

Los procedimientos anteriores incluyen la conversión de los dioles en 14-hidroxicodeinona en presencia de una base libre de oxicodona. Se usa una diversidad de procedimientos químicos para retirar la 14-hidroxicodeinona, especialmente durante la conversión de la base libre de oxicodona en clorhidrato de oxicodona. Por tanto, los procedimientos anteriores incluyen la formación de 14-hidroxicodeinona, la verdadera impureza de ABUK que se intenta eliminar, durante la formación y en presencia de oxicodona y, en algunos casos, clorhidrato de oxicodona. Por consiguiente, resultarían beneficios nuevos métodos de producción de oxicodona y sus sales con niveles bajos de impurezas, incluyendo ABUK.

Un proceso novedoso se desvela a continuación para la producción de oxicodona y sus sales, especialmente, clorhidrato de oxicodona, con niveles bajos de impurezas, incluyendo ABUK, que diverge de los procedimientos descritos anteriormente. Todas las patentes, solicitudes de patente publicadas, artículos periodísticos y otras referencias citadas en la presente divulgación se incorporan a modo de referencia al presente documento en sus totalidades para todos los fines útiles.

En resumen, los inventores han hallado, entre otras cosas, que la reducción del grupo cetona de 14-hidroxicodeinona para proporcionar 14-hidroxicodeína también reduce los grupos cetona de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, convirtiendo de este modo los dioles en 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodein-6-ol. Una secuencia de etapas ejemplar, según las realizaciones preferidas de la invención, se muestra en los Esquemas 1 y 2. Tal como se muestra, después de las etapas de oxidación y de reducción, se usa una etapa de reordenamiento para la producción de una base libre de oxicodona para reducir o eliminar significativamente las impurezas, incluyendo especialmente ABUK, antes de la conversión de la base libre de oxicodona en su sal. También se describen varias etapas de purificación opcionales y una etapa de formación de sal.

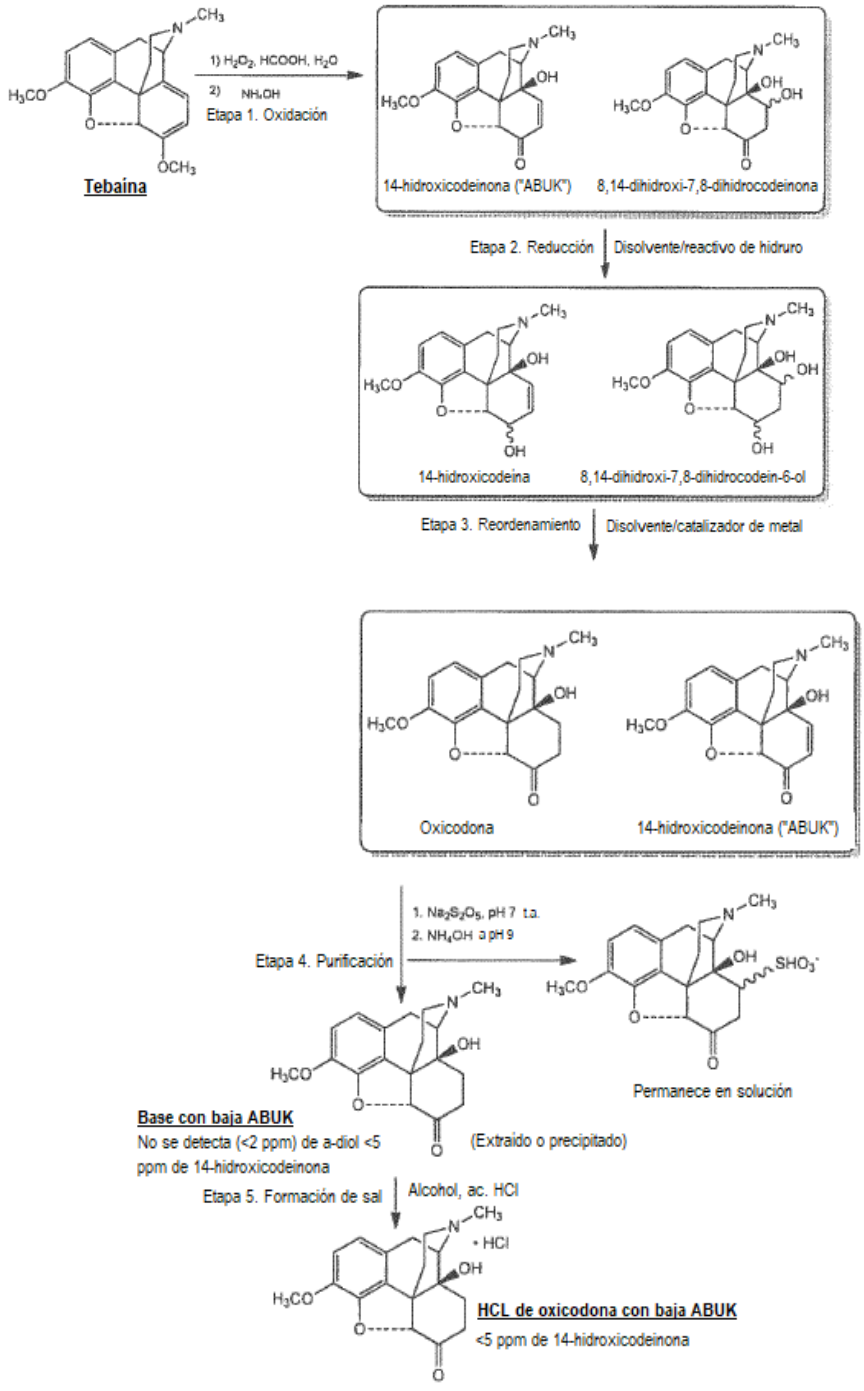
Descripción detallada de la invención

Se sabe que las reacciones de oxidación de variedades disponibles en el mercado de tebaína producirán 14-hidroxicodeinona. Esto es descrito, por ejemplo, por Chapman y Cox, así como en la patente estadounidense n.º 7.153.966 de Casner. Durante la oxidación, especialmente en condiciones ácidas acuosas, los dos isómeros de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona también se forman como impurezas. Véase, por ejemplo, Proska, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 332, 369-70 (1999). A continuación, la cetona de 14-hidroxicodeinona se reduce hasta formar 14-hidroxicodeína y, como consecuencia de la reducción, también se reducen las cetonas de los dos isómeros de 8,14-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona, creando isómeros de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodein-6-ol relacionados, o trioles. Solo quedan trazas de los dos isómeros de los dioles y estos se purgan cuando la base de oxicodona se purifica antes de la formación de sal.

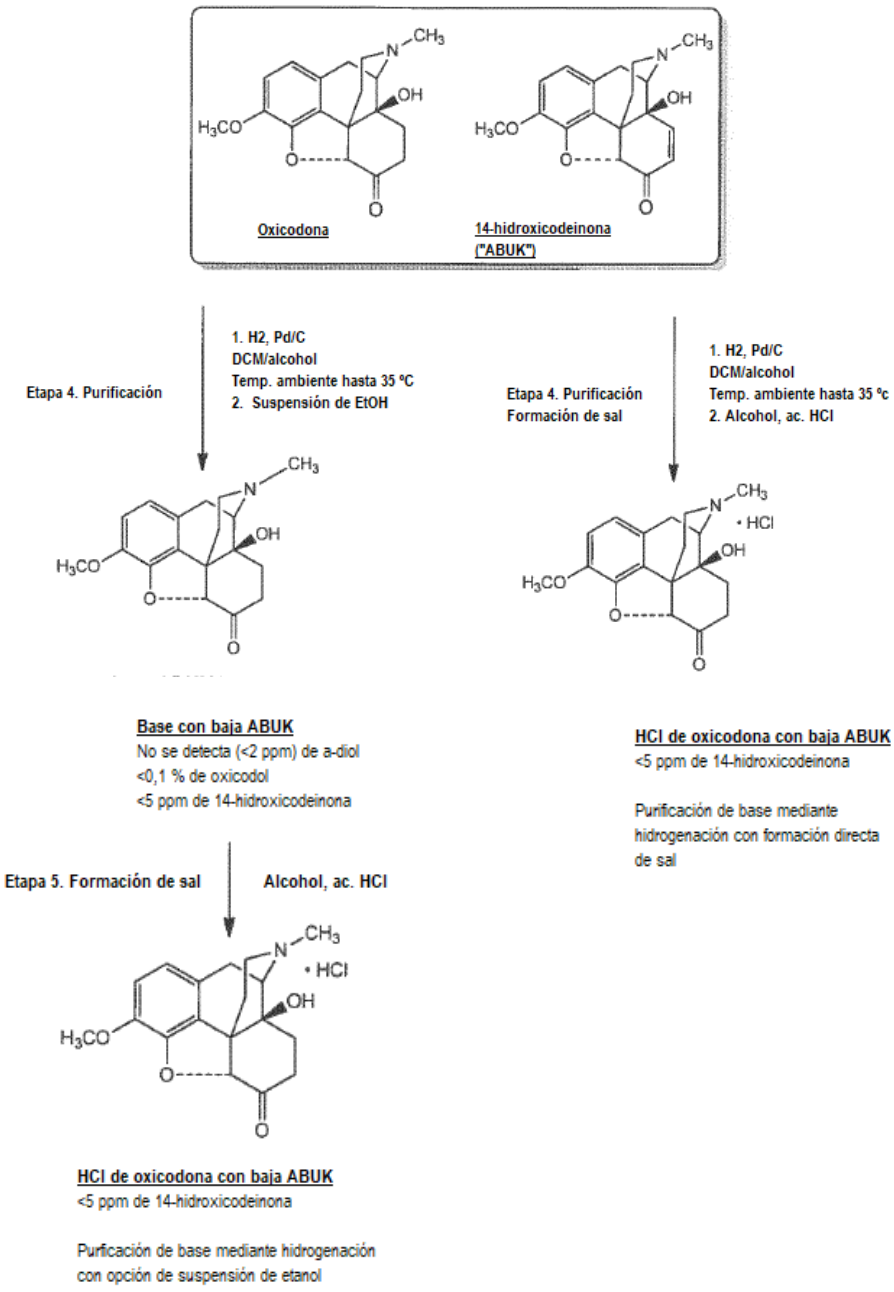
En un proceso catalizado por metal novedoso, en el que el catalizador de metal es un catalizador de metal complejado con ligando, y en el que el metal es rodio o rutenio, la 14-hidroxicodeína se reordena en la oxicodona en una reacción, por lo que el grupo 6-hidroxilo se oxida y el enlace doble 7,8 se reduce. Debido a que los dos isómeros de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodein-6-ol no tienen la topografía C6, C7, C8 alquílica contenida en la 14-hidroxicodeína, estos no participan en el reordenamiento. Se observan los trioles en la oxicodona resultante. Los trioles tampoco parecen interferir y, por lo tanto, no pueden convertirse en 14-hidroxicodeinona. En este sentido, estos son inertes con respecto a la conversión en ya sea 14-hidroxicodeinona u oxicodona. Además, los trioles son mucho más polares que la oxicodona y pueden separarse potencialmente de la oxicodona mediante la precipitación

de la oxicodona a partir de un disolvente polar o mezcla de disolventes, o mediante la extracción de la oxicodona en un disolvente orgánico adecuado. No obstante, aunque algunos de los trioles debían permanecer con la oxicodona, estas especies carecen de la cetona alfa, beta insaturada supuestamente genotóxica, no pueden generarla y no se encuentran en el estado de compuesto de alerta de la FDA. Cuando la base de oxicodona resultante se convierte en la sal de clorhidrato, el agente activo, el alfa diol, no está presente y cualquier traza de los trioles es incapaz de generar 14-hidroxicodeinona, de tal manera que la sal puede producirse sin riesgo de regenerar tal impureza.

Esquema 1. Ruta de síntesis para la base de oxicodona y el clorhidrato de oxicodona



Esquema 2. Rutas alternativas desde la base de oxicodona en bruto hasta el HCl de oxicodona con baja ABUK



La oxidación de la tebaína a 14-hidroxicodeinona puede realizarse mediante cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0111383 concedida a Casner y col. La reducción de 14-hidroxicodeinona a 14-hidroxicodeína puede implicar cualquier método conocido en la técnica para la reducción de los grupos cetona de alfa, beta cetonas insaturadas, siendo el borohidruro de sodio un ejemplo, tal como se describe más adelante.

Los catalizadores adecuados para la Etapa 3 del Esquema 1 incluyen cualquiera de una diversidad de catalizadores de metal complejados con ligando, incluyendo tales catalizadores, en los que el ligando es una fosfina y el metal es rodio o rutenio. El catalizador de Wilkinson y los análogos del mismo son generalmente adecuados. Los ejemplos específicos de catalizadores adecuados se desvelan en la patente estadounidense n.º 7.323.565 y la patente estadounidense n.º 7.321.038 concedida a Wang y col. La preparación y el uso de un catalizador adecuado se detalla en los Ejemplos en el presente documento.

La nueva vía para la oxicodona tiene varias ventajas sobre las vías mencionadas anteriormente según Chapman,

Shafer, Buehler y Cox. El proceso convierte los precursores conocidos de la 14-hidroxicodeinona supuestamente genotóxica en especies de triol que son incapaces de dar lugar a esta impureza. Esta conversión puede realizarse de manera simultánea con la conversión de la 14-hidroxicodeinona en 14-hidroxicodeína (es decir, antes de la conversión de la 14-hidroxicodeína en oxicodona). La 14-hidroxicodeína puede aislarse como un sólido o extraerse en un disolvente orgánico adecuado, cualquier procedimiento que permita la oportunidad de purgar estos trioles en una etapa química completa antes de que se forme oxicodona. En algunos ejemplos, los niveles de traza de la 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se observan mediante CL/EM en la 14-hidroxicodeína aislada; sin embargo, la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no es detectable en esta etapa del proceso. En una realización adicional de la invención, la 14-hidroxicodeína puede tratarse con *meta*-bisulfito de sodio según Rappoport y col., J. Amer. Chem. Soc. 89:8, 1967, 1942-1947,1 o especies similares como medio para retirar cualquier traza que quede de la 14-hidroxicodeinona o de los dioles que contienen cetona. En otra realización adicional más, la 14-hidroxicodeína puede tratarse con borohidruro sobre soporte de resina para retirar cualquier cantidad de traza de 14-hidroxicodeinona. En otra realización más de la invención, la 14-hidroxicodeína residual puede tratarse con especies de tiol orgánicas para formar selectivamente derivados unidos a resina o solubles en agua de cualquier 14-hidroxicodeinona que quede, de tal manera que pueda producirse 14-hidroxicodeína libre de 14-hidroxicodeinona. Por medio de la etapa de reducción y, opcionalmente, la incorporación de tratamientos que usan especies relacionadas con *meta*-bisulfito o de tipo tiol, pueden producirse 14-hidroxicodeína sustancialmente libre de la 14-hidroxicodeinona residual y de los dos dioles. En otra realización, cualquier cantidad de traza de 14-hidroxicodeinona en la 14-hidroxicodeína cumple la etapa de reordenamiento y se retira de la base de oxicodona mediante hidrogenación catalítica en un disolvente orgánico.

Tal como se entenderá a partir de la explicación anterior, los dioles que son precursores potenciales para la 14-hidroxicodeinona no se convierten en tal compuesto, sino que se convierten en especies que son incapaces de dar lugar a la 14-hidroxicodeinona. De esta manera, la identidad del fármaco no está activamente contaminada con la impureza supuestamente genotóxica que también se intenta retirar.

Resulta notable que la 14-hidroxicodeinona es tanto la especie no deseada, supuestamente genotóxica como el penúltimo intermedio común a la mayoría de las síntesis de oxicodona tradicionales. Las vías de síntesis convencionales se basan en la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona para formar oxicodona, y la hidrogenación a menudo puede dejarse incompleta, de tal manera que se transporten grandes cantidades de 14-hidroxicodeinona, 1.000-5.000 ppm, directamente a la oxicodona aislada. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.674.800, Ejemplos 2 y 3). Los procedimientos mencionados anteriormente pueden, por tanto, tener la responsabilidad de la necesidad de dominar este depósito de 14-hidroxicodeinona transportado junto con el formado mediante la deshidratación forzada de los dioles. En cambio, el proceso nuevo convierte la 14-hidroxicodeinona en un intermediario no de cetona (es decir, 14-hidroxicodeína) nuevo con niveles de ppm cero o bajos de un único dígito de la 14-hidroxicodeinona restante. En el caso de que queden niveles no de cero de 14-hidroxicodeinona, estos pueden retirarse, tal como se ha descrito anteriormente, usando *meta*-bisulfito o agentes de tiol orgánicos. Como alternativa, puede retirarse la 14-hidroxicodeinona de la base de oxicodona mediante hidrogenación catalítica en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes.

La vía nueva emplea lo que se cree que es un reordenamiento novedoso de una entidad similar a codeína oxidada por C-14 a oxicodona. Existen muchos informes publicados para los reordenamientos de sistemas alílicos de enlace doble 7,8 de 6-hidroxi, tales como los que se encuentran en la codeína para formar, por ejemplo, hidrocodona. Sin embargo, los inventores no son conscientes de ningún informe de un reordenamiento similar de especies relacionadas que porten el grupo 14-hidroxi. De hecho, la 14-hidroxicodeína, el intermediario en el proceso nuevo desvelado en el presente documento es una entidad "bisalílica" en la medida en que el enlace doble 7,8 y el resto 14-hidroxílico constituyen una segunda función alílica. La falta de informes de reordenamientos catalizados por metal de análogos de hidroxilo C-14 de codeína para formar la función 6-cetona sugiere que aquellos expertos en la materia no esperarían que esta fuera una reacción particularmente productiva, o incluso probable.

Se espera que la reducción de la 14-hidroxicodeinona a 14-hidroxicodeína convierta por completo los dioles en los trioles. La 14-hidroxicodeína que contiene aproximadamente 0-50 ppm de 14-hidroxicodeinona se someterá a un reordenamiento catalizado por metal para formar una base de oxicodona con aproximadamente 45-350 ppm de 14-hidroxicodeinona. El análisis de CL/EM indica que el presunto diol, la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, puede estar presente en hasta 16 ppm, al tiempo que puede estar presente la 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, con otras dos especies que tengan pesos moleculares que coinciden con los trioles, en hasta aproximadamente 110 ppm. Se piensa que el aumento menor en la 14-hidroxicodeinona resulta de una oxidación muy lenta de la oxicodona mediante el catalizador de reordenamiento de metal. Esto está respaldado por el hecho de que los inventores han demostrado que la oxicodona con niveles no detectables (o, como máximo, ppm de un único dígito) de cualquier isómero de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona dará lugar lentamente a la 14-hidroxicodeinona, tras la exposición al catalizador de reordenamiento de metal en las condiciones del reordenamiento hasta niveles de más de 60 ppm, mucho más altos que los niveles obtenibles a partir de la cantidad de dioles presentes. Sin embargo, los niveles muy bajos de 14-hidroxicodeinona observados en la oxicodona formada mediante la presente invención se oponen significativamente a los niveles altos encontrados en la oxicodona producida mediante los procesos mencionados anteriormente, tal como se ha indicado anteriormente, que contienen aproximadamente 1.000-

5.000 ppm de 14-hidroxicodeinona, y el potencial para más debido a las 1.000 ppm o más de cada uno de los precursores de diol para la 14-hidroxicodeinona, es decir, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona y 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. Las trazas de la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona y de la 8β,14-dihidro-7,8-dihidrocodeinona observadas después del reordenamiento catalizado por rodio se purgan en la siguiente etapa del proceso, al tiempo que se purifica la base de oxicodona.

La base de oxicodona preparada mediante el proceso nuevo, que contiene aproximadamente 0-350 ppm de 14-hidroxicodeinona, puede presentarse virtualmente libre de esta impureza mediante el seguimiento de un proceso de purificación, tal como el procedimiento de *meta*-bisulfito de sodio descrito por Rappoport y col., J. Amer. Chem. Soc. 89:8, 1967, 1942-1947. Esto proporciona una base libre de oxicodona que tiene niveles no detectables (o, como máximo, muy bajos) de 14-hidroxicodeinona. Como alternativa, se puede reducir la 14-hidroxicodeinona residual hasta niveles en 5 ppm mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio sobre carbono en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes. La hidrogenación puede realizarse a aproximadamente 13-50 psi y a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, 18 °C) a aproximadamente 40 °C. Los catalizadores adecuados incluyen, pero sin limitación, el 5 % y el 10 % de paladio sobre carbono. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, disolventes clorados, o mezclas de los mismos. El aislamiento de la oxicodona hidrogenada como un sólido purga la mayor parte de cualquier cantidad de traza residual de la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona y la 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

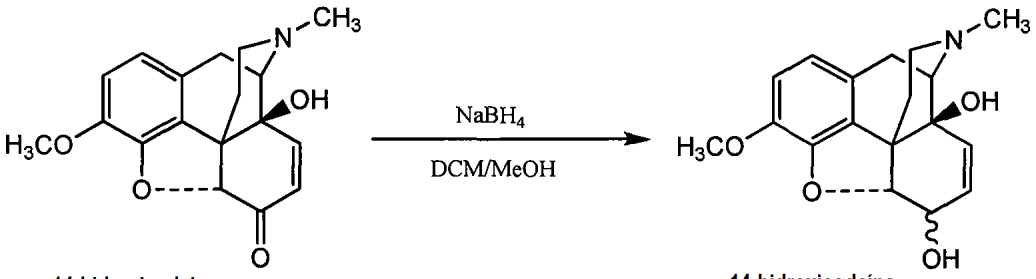
Se ha hallado que la exposición de la oxicodona a condiciones de hidrogenación produce niveles bajos de oxicodol de 6-hidroxi. Este se retira usando una suspensión de etanol, preferentemente a una temperatura elevada, con el beneficio añadido de que también se retira cualquier cantidad de traza adicional de 14-hidroxicodeinona, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona y 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en la base de oxicodona sometida a suspensión. La base de oxicodona purificada producida a través de una reacción de reordenamiento catalizada por rodio de 14-hidroxicodeína, posterior hidrogenación y una suspensión de etanol no contiene ninguna cantidad detectable de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, aproximadamente 10 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, y 1-5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

En una realización adicional, la base de oxicodona en bruto que contiene trazas de 14-hidroxicodeína puede purificarse mediante hidrogenación, tal como se ha descrito anteriormente, y usarse como una solución después de la filtración de catalizador hasta formar y aislar la sal de HCL de oxicodona que tiene menos de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona residual.

De manera importante, a diferencia de los procesos de Buehler, Cox, Chapman o Shafer, el proceso nuevo no requiere la descomposición de los precursores de diol para formar 14-hidroxicodeinona en presencia de oxicodona. Tampoco existe la amenaza de que la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no convertida se transporte al producto de oxicodona y represente un riesgo de regeneración de la 14-hidroxicodeinona durante la formación de sal, el ensayo de estabilidad o tras el almacenamiento. De nuevo, esto se opone a los procesos mencionados anteriormente. Por ejemplo, tal como indica Chapman en el Ejemplo 3, se requiere cuidado en el manejo de la sal de HCl de la base en la vía descrita en ese caso debido a la posible presencia de precursores de diol no convertidos. Estos precursores pueden convertirse en 14-hidroxicodeinona durante la formación de sal o en el almacenamiento o ensayo de estabilidad. Debido a que la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no se detecta en la base de oxicodona preparada mediante el proceso nuevo, no existe ninguna posibilidad de regenerar la 14-hidroxicodeinona a partir de esta, al tiempo que se enmascara la sal de HCl. La conversión de la base de oxicodona producida mediante el proceso anterior, y que contiene menos de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona y ninguna 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona detectable, no mostró ningún cambio en el nivel del nivel de 14-hidroxicodeinona en la sal de HCl de oxicodona aislada. Además, el tratamiento de la base de oxicodona o sal de HCl de oxicodona mediante el proceso anterior en ácido clorhídrico acuoso a 65 °C a un pH <1 dio como resultado un crecimiento mínimo o nulo en la 14-hidroxicodeinona después de 24 horas. La exposición de la base de oxicodona y la sal de HCl de oxicodona preparada mediante el proceso anterior a las condiciones de calor seco (superior a 60 °C) dio como resultado un crecimiento nulo de la 14-hidroxicodeinona después de 14 días. En vista de las afirmaciones indicadas anteriormente por Baldwin con respecto a la facilidad de deshidratación de la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en ácido débil (es decir, 0,2 N; patente estadounidense n.º 7.674.800, Ejemplo 3), el crecimiento de traza lento observado en ácido caliente es atribuible a los niveles de traza de la 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona según Weiss, o a otros precursores no conocidos de 14-hidroxicodeinona. Esta estabilidad proporciona una amplia latitud de proceso durante la formación de sal de oxicodona a escala industrial y sugiere un producto sólido altamente estable con respecto al crecimiento de la 14-hidroxicodeinona.

Ejemplos

Ejemplo 1: reducción de 14-hidroxicodeinona a 14-hidroxicodeína

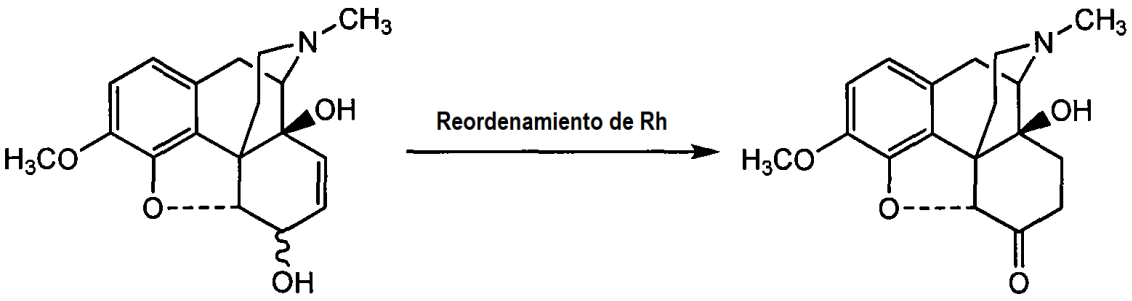


14-hidroxicodeinona 14-hidroxicodeína

Se combinó una parte de la 14-hidroxicodeinona (26,0 g de peso húmedo, 16,9 g de peso seco, 54,0 mmol) con 135 ml de cloruro de metileno y 15 ml de metanol en nitrógeno en un matraz de fondo redondo equipado con un termómetro. La suspensión se enfrió hasta 0-5 °C en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (2,54 g, 66,8 mmol) a la suspensión en una parte. Se liberó el exceso de hidrógeno a través de un borboteador y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas.

Después de consumir el material de partida, se inactivó el exceso de borohidruro de sodio con 70 ml de ácido clorhídrico al 10 % en peso. La capa acuosa estaba a un pH=1. La mezcla bifásica se agitó durante una hora. Las capas se separaron y la capa acuosa superior se separó de la capa orgánica inferior. La capa orgánica se lavó con agua destilada (2x20 ml). Las capas acuosas se combinaron y el pH se ajustó hasta 9 con la adición de 45 ml de solución de hidróxido de sodio 5 M. Se formó un precipitado oleoso y se extrajo la suspensión acuosa con diclorometano (3x50 ml). La fase de diclorometano combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio al 20 %, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó produciendo 15,1 g (89 %) de aceite de color marrón que se solidificó tras dejarlo en reposo. La trituración del aceite solidificado con 2-propanol frío proporcionó 12,5 g (74 %) de 14-hidroxicodeína cristalina de color blanco.

Ejemplo 2: reordenamiento de 14-hidroxicodeína a oxicodona



14-hidroxicodeína Base de oxicodona

Un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 100 ml, equipado con un condensador y un tubo de aspersión de gas, una salida de gas y un termómetro, se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con metanol (40 ml). Se añadió una parte de 14-hidroxicodeína (5,0 g, 15,9 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla hasta que se formó una solución homogénea. La solución se desoxigenó mediante aspersión con gas nitrógeno, al tiempo que se agitaba.

Un matraz de Schlenk de 20 ml, equipado con un tubo de aspersión de gas y una salida de gas, se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con metanol (10 ml). El disolvente se desoxigenó mediante aspersión de gas nitrógeno a su través, al tiempo que se agitaba. Se añadieron tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (70 mg, 0,19 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (80 mg, 0,19 mmol) en nitrógeno y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se pulverizó la solución con gas nitrógeno durante 30 minutos. El color de la solución cambió de naranja a naranja rojizo oscuro. Se retiró el exceso de hidrógeno mediante aspersión de la solución con nitrógeno durante 10 minutos. La solución del catalizador se transfirió a la solución de 14-hidroxicodeína a través de una cánula. La solución combinada se calentó a 50 °C durante 90 minutos. El producto, la base libre de oxicodona, precipitó a partir de la mezcla de reacción y se formó una suspensión espesa. Se tomó una muestra pequeña para un ensayo durante el proceso para confirmar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C durante 2 horas y el producto se retiró por filtración y se

lavó con 10 ml de 2-propanol frío.

El producto, la base libre de oxicodona, se secó en un horno de vacío a 50 °C. Rendimiento: 4,1 g, 71,9 %.

Ejemplo 3: retirada de la 14-hidroxicodeinona de la 14-hidroxicodeína

Un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con una salida de gas y un termómetro, se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con metanol (40 ml). Se añadió 14-hidroxicodeína (5,0 g, 15,9 mmol) que contenía una pequeña cantidad de 14-hidroxicodeinona como una impureza a temperatura ambiente y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución homogénea.

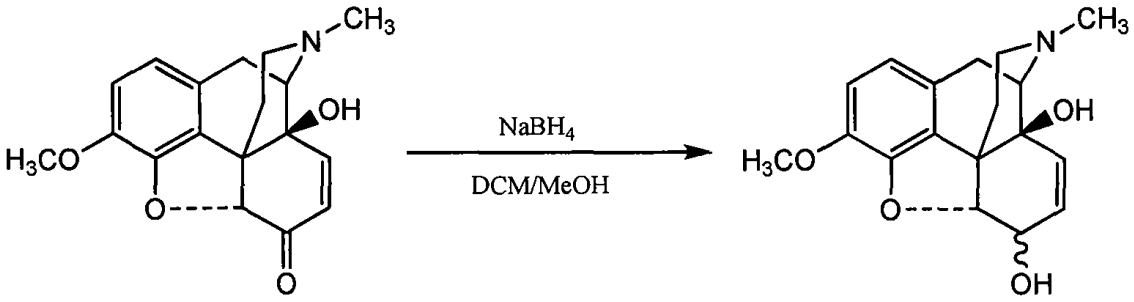
Se añadió borohidruro sobre soporte de resina (0,15 g) a la solución y esta se agitó durante 24 h a 55 °C. Se tomó una pequeña muestra para el ensayo durante el proceso para confirmar la retirada de 14-hidroxicodeinona. A continuación, la mezcla se filtró a través de un filtro de 45 µm en una atmósfera de nitrógeno a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 100 ml, equipado con un condensador y un tubo de aspersión de gas, una salida de gas y un termómetro. La solución se desoxigenó mediante aspersión de gas nitrógeno a su través, al tiempo que se agitaba, para su uso en el Ejemplo 4.

Ejemplo 4: reordenamiento de 14-hidroxicodeína a oxicodona

Un matraz de Schlenk de 20 ml, equipado con un tubo de aspersión de gas y una salida de gas, se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó con metanol (10 ml). El disolvente se desoxigenó mediante aspersión de gas nitrógeno a su través, al tiempo que se agitaba. Se añadieron tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (70 mg, 0,19 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (80 mg, 0,19 mmol) en nitrógeno y la solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se pulverizó la solución con gas nitrógeno durante 30 minutos. El color de la solución cambió de naranja a naranja rojizo oscuro. Se retiró el exceso de hidrógeno mediante aspersión de la solución con nitrógeno durante 10 minutos. La solución del catalizador se transfirió a la solución de 14-hidroxicodeína del Ejemplo 3 a través de una cánula. La solución combinada se calentó a 50 °C durante 90 minutos. La base libre de oxicodona precipitó a partir de la mezcla de reacción y se formó una suspensión espesa. Se tomó una muestra pequeña para un ensayo durante el proceso para confirmar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C durante 2 horas y el producto se retiró por filtración, se lavó con 10 ml de 2-propanol frío.

El producto, la base libre de oxicodona, se secó en un horno de vacío a 50 °C. Rendimiento: 3,43 g, 68,6 %.

Ejemplo 5: reducción de 14-hidroxicodeinona a 14-hidroxicodeína



14-hidroxicodeinona 14-hidroxicodeína

Se combinó la 14-hidroxicodeinona (25,0 g de peso húmedo, 22,225 g de peso seco, 70,93 mmol) con 178 ml de cloruro de metileno y 13 ml de metanol en nitrógeno en un matraz de fondo redondo equipado con un termómetro y se obtuvo una solución. El lote se enfrió hasta 0-5 °C en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (3,44 g, 90,93 mmol) en una parte. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 7 horas y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Después de consumir el material de partida, se inactivó el exceso de borohidruro de sodio con 110 ml de ácido clorhídrico 2,4 N a 0-5 °C. La capa acuosa estaba a un pH=1. La mezcla bifásica se agitó a 0-5 °C durante 30 min. Las capas se asentaron y separaron. La capa acuosa superior se separó de la capa orgánica inferior. La capa orgánica se lavó con 15 ml de ácido clorhídrico 2,4 N. Las capas acuosas se combinaron y el pH se ajustó hasta 9,5 con la adición de 30 ml de una solución de hidróxido de sodio al 25 % a <10 °C. No se formó ningún precipitado al principio a 10 °C. Después, se retiró el baño de hielo/agua y el lote se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos precipitaron en agitación durante la noche. El lote se enfrió hasta 0-5 °C y se agitó durante 1,5 h. El producto se filtró, se enjuagó con agua fría (25 ml x 2) y se secó. Se obtuvieron 8,99 g (40,2 %) de sólido de color blanquecino como Lote 2377-085 (4 ppm de 14-hidroxicodeinona).

Ejemplo 6: reordenamiento de 14-hidroxicodeína a base de oxicodona

14-hidroxicodeína Base de oxicodona

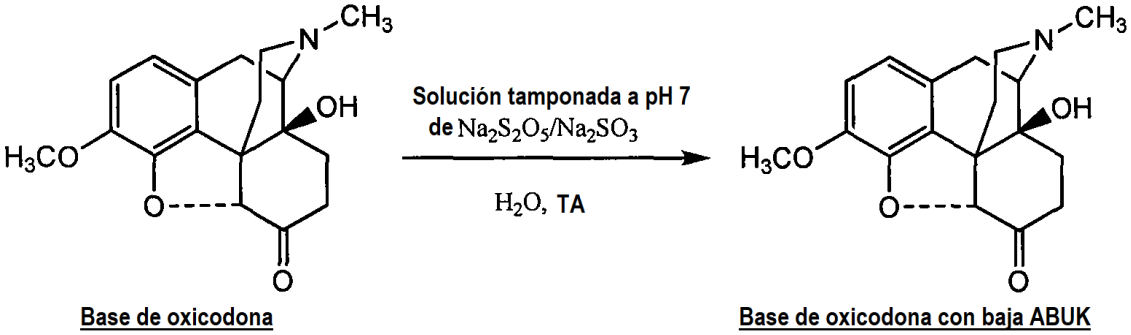
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en horno con 5 g de 14-hidroxicodeína (15,9 mmol, Lote 2377-085) y 40 ml de metanol desoxigenado. La mezcla se agitó en nitrógeno hasta que se formó una solución homogénea.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en horno con 10 ml de metanol desoxigenado y se colocó en nitrógeno. Se añadieron 75 mg de tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (0,2 mmol) y 86 mg de 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,2 mmol) en nitrógeno y la solución de color naranja se agitó a TA durante 10 minutos. A continuación, se pulverizó la solución con gas nitrógeno durante 45 minutos. El color de la solución cambió de naranja a naranja rojizo. Se retiró el exceso de hidrógeno mediante aspersión de la solución con nitrógeno durante 10 minutos. La solución del catalizador se transfirió a la solución de 14-hidroxicodeína a través de una cánula. La solución combinada se calentó a 50 °C durante 9 horas. El producto, la base libre de oxicodona, precipitó a partir de la mezcla de reacción y se formó una suspensión espesa. Se tomó una muestra pequeña del sobrenadante para el ensayo durante el proceso para confirmar la finalización de la reacción.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C durante 2 horas y el producto se retiró por filtración, y la torta de filtro se lavó con etanol frío (10 ml x 2).

El producto se secó en un horno de vacío a 55 °C. Se obtuvieron 1,71 g (34,2 % de rendimiento, como Lote 2377-095) de base de oxicodona. (45 ppm de 14-hidroxicodeinona, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM y 5 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 99,41 % puro mediante HPLC).

Ejemplo 7: purificación de la base de oxicodona mediante metabisulfito de sodio



Base de oxicodona Base de oxicodona con baja ABUK

En un matraz de 25 ml se cargaron 1,5 g (4,756 mmol, Lote 2377-095, preparado a través de reordenamiento por catalizador de Rh) de base de oxicodona y 7,5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (TA, 20±5 °C). El pH fue 8,45, que se ajustó después hasta 7,02 a TA mediante la adición de 0,056 g de HCl conc.

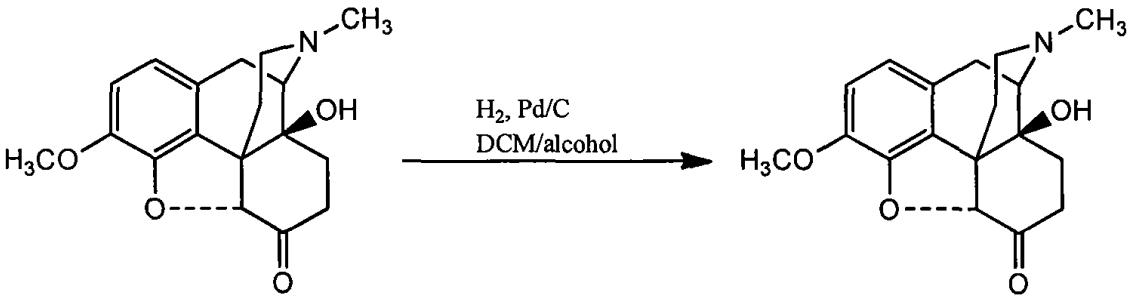
Preparación de la solución tamponada de $Na_2S_2O_5/Na_2SO_3$ de pH 7: en un matraz pequeño se cargan 0,362 g de meta-bisulfito de sodio (1,904 mmol, 0,4 eq) y 1 ml de agua. Se agita a TA y se obtiene una solución transparente en 4 min (pH~4-5). En otro matraz pequeño, se cargan 1,43 g (11,35 mmol) de sulfito de sodio y 6 ml de agua. La mezcla se agita a TA y se obtiene una solución transparente en 4 min (pH~9-10). La solución de meta-bisulfito se sodio se transfiere a la solución de sulfito de sodio a TA y se agita. El pH es 6,90, que después se ajusta hasta 6,97 a TA mediante la adición de 1,43 g de una solución de sulfito de sodio saturada.

La solución tamponada de pH 7 de meta-bisulfito de sodio/sulfito de sodio preparada anteriormente se transfirió al

lote a TA. El pH ascendió hasta 7,98, que después se ajustó hasta 7,01 a TA mediante la adición de 0,777 g de HCl conc. Se obtuvo una solución. La mezcla se agitó a TA durante 3-24 h, o hasta que se completó la reacción. (Ensayo durante el proceso para la finalización de la reacción mediante CL/EM: ≤ 1 ppm de 14-hidroxicodeinona). El pH se ajustó hasta 9,18 mediante la adición de 0,95 g (1,1 ml) de hidróxido de amonio conc. La mezcla (una suspensión de color blanco) se agitó a TA durante 2 h, se filtró, se lavó con agua (6 ml x2) y se secó hasta que era transferible.

La torta húmeda se transfirió a un matraz de 25 ml, se sometió a suspensión en 12 ml de agua durante 2 h, se filtró, se lavó con agua (6 ml x2) y se secó hasta que el peso era constante. Se obtuvieron 1,34 g (89,3 % de rendimiento) de una base de oxicodona con baja ABUK, como Lote 2377-103 (~1 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM y 4 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 99,48 % puro mediante HPLC).

Ejemplo 8A: purificación de la base de oxicodona mediante hidrogenación



Base de oxicodona **Base de oxicodona con baja ABUK**

En una botella de hidrogenación de 250 ml se cargaron 4,05 g (12,84 mmol, preparados a través del reordenamiento catalizado por Rh, 267 ppm de 14-hidroxicodeinona; 16 ppm de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, 111 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona) de base de oxicodona, 36 ml de diclorometano (DCM) y 4 ml de metanol. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente, y se añadieron 0,4 g de Pd/C al 5 %. La mezcla se hidrogenó con agitación a 21-22 °C (temperatura ambiente), H2 a 13-17 psi y se procesó en partes para la base de oxicodona aislada después de uno o dos días de hidrogenación.

Después de un día en condiciones de hidrogenación, se retiraron aproximadamente 16 ml de la mezcla de la botella de hidrogenación, el catalizador se filtró, se retiró mediante filtración, y la solución filtrada se concentró mediante retirada por destilación de DCM/metanol. Una vez que se había retirado la mayor parte de DCM/metanol, se añadió isopropanol (IPA) y la mezcla se destiló a 65-70 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después hasta 0-5 °C. El producto se aisló mediante filtración, se enjuagó y se secó. Se obtuvieron 1,359 g de base de oxicodona con baja ABUK. (2,4 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM; 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM, 28 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 97,61 % puro mediante HPLC).

Después del segundo día en condiciones de hidrogenación, se filtró el resto de la mezcla para retirar el catalizador y se retiró el DCM/metanol mediante destilación. Después de retirar la mayor parte de DCM/metanol, IPA y continuar la mezcla, se destiló a 75-76 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después hasta 0-5 °C. El producto se aisló mediante filtración, se enjuagó y se secó. Se obtuvieron 2,442 g de base de oxicodona con baja ABUK (2,7 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM, 3 ppm de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante LC/MS, 41 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 97,67 % puro mediante HPLC).

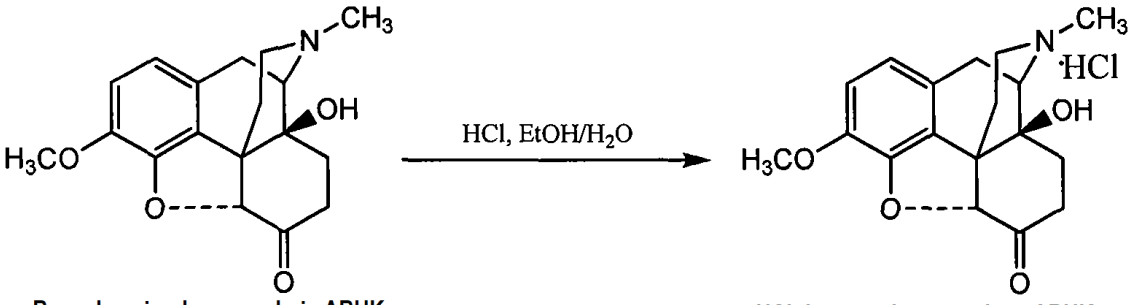
Ejemplo 8A: purificación de la base de oxicodona en bruto mediante hidrogenación a 35 °C

En una botella de hidrogenación de 250 ml se cargaron 5,0 g (15,85 mmol, preparados a través del reordenamiento catalizado por Rh, 267 ppm de 14-hidroxicodeinona; 16 ppm de 8 alfa, 11 ppm de 8 beta) de base de oxicodona, 30 ml de diclorometano (DCM) y 10 ml de isopropanol (IPA). La mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente y se añadieron 0,5 g de Pd/C al 5 %. La mezcla se hidrogenó con agitación a 35 °C, H2 a aproximadamente 25 psi durante un día. El catalizador se retiró mediante filtración y la solución filtrada se concentró mediante retirada por destilación de DCM/IPA. Una vez que se había retirado la mayor parte de DCM/IPA, se añadieron 3 ml de isopropanol (IPA) y la mezcla se destiló a 65-70 °C durante 5 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después hasta 0-5 °C. El producto se aisló mediante filtración, se enjuagó con IPA frío y se secó. La base de oxicodona con baja ABUK obtenida mostró 1,5 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM; 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM, 27 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 0,86 % mediante HPLC de 6-oxicodol y A al 98,87 % puro mediante HPLC.

Ejemplo 9: purificación de base de oxicodona con baja ABUK mediante suspensión de etanol

En un matraz de 50 ml se cargaron 3,986 g (12,64 mmol) de base de oxicodona con baja ABUK preparada mediante la combinación de la muestra de los Ejemplos 8 y 8A (purifica mediante hidrogenación) (material compuesto: 2 ppm de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, 35 ppm de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, A al 1,06 % de 6-oxicodol, 98,42 % puro mediante HPLC) y 24 ml de etanol desnaturalizado (SDA3A). La mezcla (suspensión) se calentó hasta reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta TA y después hasta 0-5 °C. El sólido se aisló mediante filtración, se enjuagó y se secó. Se obtuvieron 3,307 g de base de oxicodona con baja ABUK purificada (2,7 ppm de 14-hidroxicodeinona, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM, 11 ppm de 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM, A al 0,21 % mediante HPLC de 6-oxicodol; A al 99,71 % puro mediante HPLC).

Ejemplo 10: conversión de base de oxicodona con baja ABUK purificada en sal de clorhidrato de oxicodona



Base de oxicodona con baja ABUK

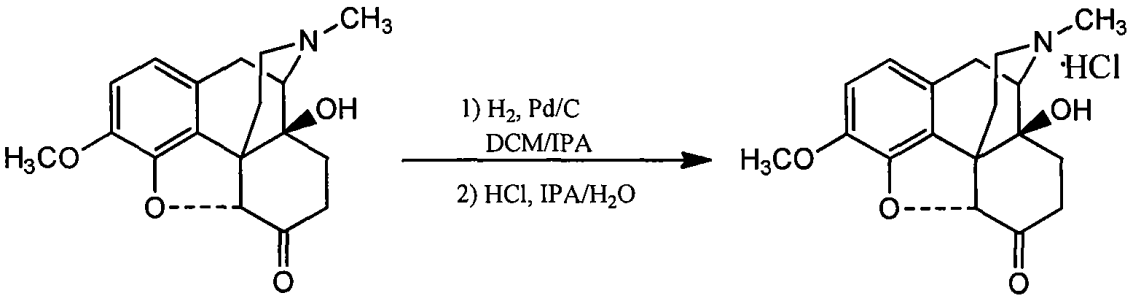
HCl de oxicodona con baja ABUK

En un matraz de 10 ml se cargaron 1,0 g (3,17 mmol, Lote 2377-103) de base de oxicodona (del Ejemplo 7), 3,2 ml de etanol y 0,63 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (TA, 20±5 °C). Se obtuvo una suspensión. El lote se calentó hasta 45 °C, se añadieron 0,326 g (3,31 mmol, 1,044 equivalentes molares) de ácido clorhídrico al 37 % y, a continuación, se obtuvo una solución. La mezcla se calentó hasta 55 °C y se agitó a 55 °C durante 10 horas. Se enfrió hasta TA y, después, hasta 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1,5 horas, se filtró, se enjuagó con etanol frío (2 ml x 2) y se secó. Se obtuvieron 1,021 g de HCl de oxicodona (91,4 % de rendimiento, como Lote 2377-107). (3 ppm de 14-hidroxicodeinona, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM y 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 99,84 % puro mediante HPLC).

Ejemplo 11: conversión de base de oxicodona con baja ABUK purificada en sal de clorhidrato de oxicodona

En un matraz de 25 ml se cargaron 2,0 g (6,34 mmol, del Ejemplo 9) de base de oxicodona con baja ABUK, 6,4 ml de etanol y 1,3 ml de agua. La mezcla se agitó a TA. El lote se calentó hasta 41-46 °C, se añadieron 0,643 g (6,527 mmol, 1,03 equivalentes molares) de ácido clorhídrico al 37 % y, a continuación, se obtuvo una solución. La mezcla se calentó hasta 55 °C y se agitó a 55 °C durante 10 horas para estimular el intervalo de producción de formación de sal. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y, después, hasta 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1,5 horas, se filtró y el producto sobre el filtro se enjuagó con etanol frío (2,5 ml x 2) y se secó. Se obtuvieron 1,899 g de HCl de oxicodona (85,12 % de rendimiento, como Lote 2418-123) (2,5 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM, 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no detectada mediante CL/EM y 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona mediante CL/EM; A al 0,01 % mediante HPLC de 6-oxicodol; A al 99,93 % mediante HPLC de HCl de oxicodona).

Ejemplo 12: conversión plegada de base de oxicodona en bruto en sal de HCl de oxicodona con baja ABUK



Base de oxicodona

HCl de oxicodona con baja ABUK

En una botella de hidrogenación de 250 ml se cargaron 1,5 g (4,75 mmol, preparados a través de reordenamiento

por catalizador de Rh, 424 ppm de 14-hidroxicodeinona) de base de oxicodona, 6 ml de diclorometano (DCM) y 2 ml de isopropanol (IPA). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución, después se añadieron 0,15 g de Pd/C al 10 %. La mezcla se hidrogenó con agitación a 35 °C, H2 a 25 psi y se procesó para el HCl de oxicodona aislado en partes después de uno o dos días de hidrogenación.

Después de un día de hidrogenación, se retiraron aproximadamente 1,5 ml de la botella de hidrogenación y se filtraron para retirar el catalizador. La mezcla filtrada se destiló para minimizar los disolventes (DCM/IPA). El lote se diluyó con 1,2 ml de IPA, 0,4 ml de agua y 0,105 g de ácido clorhídrico al 37 % (1,066 mmol), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después hasta 55-60 °C y se agitó a 55-60 °C durante 10 min. El lote se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, hasta 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1,5 horas, se filtró, y el producto sólido se enjuagó con IPA frío (1 ml) y se secó. Se obtuvieron 0,369 g de HCl de oxicodona (como Lote 2418-047) (3 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM; A al 99,08 % puro mediante HPLC).

Después de dos días de hidrogenación, se filtró el resto de la mezcla para retirar el catalizador. La mezcla filtrada se destiló para minimizar los disolventes (DCM/IPA). La mezcla se diluyó con 1,5 ml de IPA, 0,5 ml de agua y 0,13 g de ácido clorhídrico al 37 % (1,32 mmol), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después hasta 55-60 °C y se agitó a 55-60 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, hasta 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1,5 horas, se filtró, y el producto sólido se enjuagó con IPA frío (1,5 ml x 2) y se secó. Se obtuvieron 0,461 g de HCl de oxicodona (como Lote 2418-051) (2 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM; A al 98,66 % puro mediante HPLC).

Ejemplo 13: ensayo de tensión de ácido en caliente de clorhidrato de oxicodona del Ejemplo 11

En un matraz de 10 ml se cargaron 0,232 g (0,659) de HCl de oxicodona con baja ABUK (T-cero: 2,5 ppm de 14-hidroxicodeinona) y 5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente para formar una solución. A continuación, se añadieron 0,26 g de HCL 3 N acuoso (0,659 mmol, 1 equivalente molar). El lote se calentó hasta 65 °C y se controló durante 24 horas con análisis de CL/EM. El análisis de CL/EM mostró 4,2 ppm de 14-hidroxicodeinona después de 5 h y 6,1 ppm después de 24 h. El crecimiento lento de más de 24 h se atribuyó a la degradación de especies no conocidas distintas de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

Registro	Horas en ácido caliente	ABUK (ppm)
1	0	2,5
2	2	3,6
3	5	4,2
4	24	6,1

Ejemplo 14: ensayo de tensión térmico en seco de clorhidrato de oxicodona del Ejemplo 11

Se colocó una muestra de 0,0225 g (0,597) de HCl de oxicodona con baja ABUK (T-cero: 3,9 ppm de 14-hidroxicodeinona) en un horno de secado de laboratorio convencional en aire a 62 °C y el nivel de 14-hidroxicodeinona se controló mediante CL/EM durante 14 días. No se observó ningún crecimiento en el nivel de 14-hidroxicodeinona.

Registro	Días (a 62 °C)	ABUK (ppm)
1	T-cero	3,9 ppm
2	4	3,7 ppm
3	7	4,0 ppm
4	14	3,7 ppm

Ejemplo 15: ensayo de tensión de ácido en caliente de base de oxicodona del Ejemplo 9

En un matraz de 10 ml se cargaron 0,20 g (0,634) de base de oxicodona con baja ABUK (T-cero: 2,5 ppm de 14-hidroxicodeinona mediante CL/EM) y 5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente para formar una solución. A continuación, se añadieron 0,26 g de HCL 3 N acuoso (0,659 mmol). El lote se calentó hasta 65 °C y se controló durante 24 horas con análisis de CL/EM. El análisis de CL/EM mostró 3,3 ppm de 14-hidroxicodeinona después de 5 h y 6,4 ppm después de 24 h. El crecimiento lento después de 24 h se atribuyó a la degradación de especies no conocidas distintas de 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

Registro	Horas en ácido caliente	ABUK (ppm)
1	0 (t.a.)	2,5
2	2	2,5
3	5	3,3
4	24	6,4

Ejemplo 16: ensayo de tensión térmico en seco de base de oxicodona del Ejemplo 9

Se colocó una muestra de 0,0225 g (0,597) de oxicodona con baja ABUK (T-cero: 3,3 ppm de 14-hidroxicodeinona) mediante CL/EM en un horno de secado de laboratorio convencional en aire a 62 °C y el nivel de 14-hidroxicodeinona se controló mediante CL/EM durante 14 días. No se observó ningún crecimiento en el nivel de 14-hidroxicodeinona

Registro	Días (a 62 °C)	ABUK (ppm)
1	T-cero	3,3 ppm
2	4	3,4 ppm
3	7	3,3 ppm
4	14	3,6 ppm

Método analítico para determinar el nivel de PPM de la 14-hidroxicodeinona y para la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona y la 8β,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona (HPLC/MS-SIM)

1.1 Reactivos y materiales: (los reactivos y materiales equivalentes pueden sustituirse)

Metanol (MeOH)	Fisher Scientific, Calidad HPLC
Acetonitrilo (ACN)	Fisher Scientific, Calidad HPLC
Acetato de amonio (NH_4OAc)	J.T. Baker, Calidad HPLC
Agua purificada (H_2O)	MilliQ, sistema de agua de gradiente modelo A10
14-hidroxicodeinona	Referencia convencional cualificada de JM
7,8-dihidro-8β-14-dihidroxicodeinona (β-diol inerte)	Marcador de tiempo de retención (no cualificado)

1.2 Instrumentación: (puede usarse instrumentación equivalente)

HPLC	Sistema Acquity UPLC de Waters
Detector de UV	Detector Acquity de PDA de Waters
Espec. de masas	Q-Tof Premier de Waters
Sistema de datos	MassLynx 4.1 de Waters
Resto	Mettler-Toledo, modelo AT261 o PG503-S, serie Delta

1.3 Preparación en Fase móvil: (para cada 1 l)

Fase móvil A: pesar ~ 0,77 (±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.

Fase móvil B: pesar ~ 0,77 (±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.

El diluyente: MeOH (base libre) o el 0,2 % (v/v) de TFA/H_2O (sal de HCl).

1.4 Condiciones de funcionamiento:

Columna	Waters, XBridge, Phenyl, 5 µm, 4,6 x 150 mm
Temperatura de col.	Ambiente
Temperatura de muestra	Ambiente
Volumen de inyección	10 µl
Detección	UV a 220 nm
Caudal	0,8 ml/min, con un divisor para conducir ~ 0,2 ml/min al espec. de masas
Tiempo de análisis	30 min
Tiempo de ejecución	35 min

Condiciones (de mezclado) de gradiente lineal:	Tiempo (min)	% de MPA	% de MPB	Curva
	inicial	100	0	6
	22	73	27	6
	25	10	90	6
	30	10	90	6
	31	100	0	6
	40	100	0	6

Parámetros del espec. de masas:					
Fuente		Instrumento		Adquisición	
Capilar	0,5 (dioles) 1,5 (ABUK)	Resol. LM	4,7	Fuente	ESI
Cono div.	30	Resol. HM	15,0		
Cono extra	5,0	Energía iónica	0,0	Fuente	ESI
Guía iónica	3,5	Prefiltro	5,0	Polaridad	+
Temperatura de fuente	120	Energía de colisión	5,0	Modo del analizador	V
Gas de cono	0	Entrada de celda	2,0	Sensibilidad	Máxima a 332 u.a. (dioles) Máxima a 314 u.a. (ABUK)
Temp. de desolvatación	450	Salida de celda	-10,0	Exploración	0,3
				Retraso de exploración	0,02
Tensión de detector	1.920	Celda de colisión	0,4	Formato de datos	Continuo
Desolvatación	700	Guía iónica	0,0	Intervalo de masas	332,0-332,3 u.a. (dioles) 313,9-314,3 u.a. (ABUK)

1.5 Tiempos de retención aproximados de analitos conocidos:

Analito	**Tiempo de retención aproximado* * (min)**	**TRR**
α-diol	15,8	0,82
β-diol	17,7	0,91
Oxicodona	19,5**	1,00
14-hidroxicodeinona	23,0	1,18
*** El tiempo de retención es extremadamente sensible a la fase móvil. ** El pico está saturado.**		

1.6 Preparación de solución convencional de trabajo de impurezas

- Pesar 15 mg (±20 %, exacto al segundo dígito pasado el punto decimal) cada uno de 14-hidroxicodeinona convencional de referencia y β-diol en un matraz volumétrico de 100 ml. Disolver y, a continuación, diluir hasta el volumen con MeOH. Someter a sonicación durante 30 s y mezclar bien. Esta es la solución madre de impureza.
- Transferir 2,0 ml de la solución madre de impureza en un matraz volumétrico de 100 ml, diluir hasta volumen con el 0,2 % de TFA/H_2O, y mezclar bien. Esta es la solución-2 madre de impureza.
- Transferir 5,0 ml de la solución-2 madre de impureza en un matraz volumétrico de 100 ml, diluir hasta volumen con el 0,2 % de TFA/H_2O, y mezclar bien. Esta es la solución convencional de trabajo de impureza.

1.7 Preparación de la solución de resolución:

Pesar con precisión 150 mg (± 10 mg) del material de oxicodona, que tiene el nivel más bajo posible de β-diol, en un matraz volumétrico de 10 ml. Disolver y diluir hasta volumen con la solución-2 madre de impureza (puede resultar necesaria la sonicación).

1.8 Preparación de la solución de muestra:

Por duplicado, pesar con precisión 150 mg (± 10 mg) de la muestra en un matraz volumétrico de 10 ml. Disolver la muestra y diluir hasta volumen con el diluyente (puede resultar necesaria la sonicación).

1.9 Acondicionamiento y equilibrio del sistema:

Bombear la Fase móvil A a través de la columna durante al menos 20 minutos, seguido de bombear la Fase móvil B durante al menos otros 20 minutos a un caudal de 0,8 ml/min. Cambiar a las condiciones de ensayo iniciales y bombear durante al menos 20 minutos.

1.10 Procedimiento:

- Inyectar por separado el diluyente como una muestra para ensayo en blanco.
- Inyectar una vez la solución de resolución.
- Inyectar tres veces la solución convencional de trabajo de impureza.
- Inyectar cada solución de muestra en el gradiente completo.
- Inyectar el diluyente al final.
- Cuantificar el nivel de 14-hidroxicodeinona en la muestra mediante la comparación con la respuesta específica (SR) de pico correspondiente promedia de la solución convencional.
- Indicar el nivel de 14-hidroxicodeinona encontrado en la muestra al 0,0001 % más cercano.
- Indicar el área de pico de los dioles solo por información.

1.11 Idoneidad del sistema:

El TRR del diol inerte (señal EM) relevante para la oxicodona saturada (señal UV) es NMT de 0,95.

1.12 Cálculos:

1.12.1 % de ABUK en p/p (en forma de base libre):

$$\%\ \text{en p/p} = \frac{(\text{ABUK en muestra}^{\text{AP Prom.}})(100)(\text{ABUK Conv.}^{\text{Conc.mg/ml}})(\text{Pureza de ABUK Conv. \{en decimal\}})}{(\text{ABUK Conv.}^{\text{AP Prom.}})\ (\text{Muestra}^{\text{Conc. mg/ml}})\ \text{x FC}}$$

en donde: AP = Área de pico; Conv. = convencional

$$\text{Factor de conversión (FC)} = \frac{\text{PM de la forma de base}}{\text{PM de la forma de sal de HCl}}$$

$$\text{PPM= \% en p/p x 1.000.000}$$

1.13 Cromatogramas típicos:

La Figura 1 muestra un cromatograma típico que usa el 0,2 % de TFA/H_2O como muestra para ensayo en blanco;

la Figura 2 muestra un cromatograma típico que usa una solución de resolución (10 PPM de ABUK enriquecida);

la Figura 3 muestra un cromatograma típico que usa una solución de resolución (10 PPM de β-diol enriquecido);

la Figura 4 muestra un cromatograma típico que usa una solución de muestra (que contiene ~3 PPM de 14-hidroxicodeinona);

la Figura 5 muestra un cromatograma típico que usa una solución de muestra (que contiene ~30 PPM de β-diol).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar oxicodona, que comprende el contacto de la 14-hidroxicodeína con un catalizador de metal complejado por ligando en condiciones suficientes para causar el reordenamiento de la 14-hidroxicodeína para formar una base libre de oxicodona, en el que el metal es rodio o rutenio.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la 14-hidroxicodeína se forma mediante la reducción de la 14-hidroxicodeinona.

3. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente (a) purificar la base libre de oxicodona, o (b) convertir la base libre de oxicodona en una sal de oxicodona.

4. El método de la reivindicación 2, en el que la 14-hidroxicodeinona se deriva de tebaína y contiene al menos un isómero de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona como una impureza y en el que, durante la reducción de 14-hidroxicodeinona para formar 14-hidroxicodeína, la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se reduce hasta al menos un isómero de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodein-6-ol.

5. El método de la reivindicación 4, en el que el al menos un isómero de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona es un alfa-isómero, un beta-isómero o tanto el alfa-isómero como el beta-isómero en el grupo hidroxilo C-8.

6. El método de la reivindicación 2, en el que la reducción comprende el uso de un reactivo de hidruro.

7. El método de la reivindicación 2, en el que están presentes menos de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona después de la reducción.

8. El método de la reivindicación 5, en el que la 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona no es detectable después de la reducción de la 14-hidroxicodeinona.

9. El método de la reivindicación 3, en el que la purificación comprende el contacto de la base libre de oxicodona con una solución que comprende *meta*-bisulfito de sodio.

10. El método de la reivindicación 3, en el que la sal de oxicodona es clorhidrato de oxicodona.

11. El método de la reivindicación 3, en el que la purificación comprende el contacto de la base libre de oxicodona con una mezcla que comprende un alcohol, un catalizador de paladio sobre carbono e hidrógeno y, opcionalmente, un disolvente clorado.

12. El método de la reivindicación 11, en el que la base libre de oxicodona está (a) aislada como un sólido o (b) convertida en sal de clorhidrato de oxicodona y la sal está aislada como un sólido.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el sólido contiene menos de 10 ppm de ya sea 8α,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona o 14-hidroxicodeinona.

14. El método de la reivindicación 12, en el que la base libre de oxicodona no se aísla como un sólido antes de dicha conversión.

15. El método de la reivindicación 14, en el que la sal de clorhidrato de oxicodona contiene menos de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

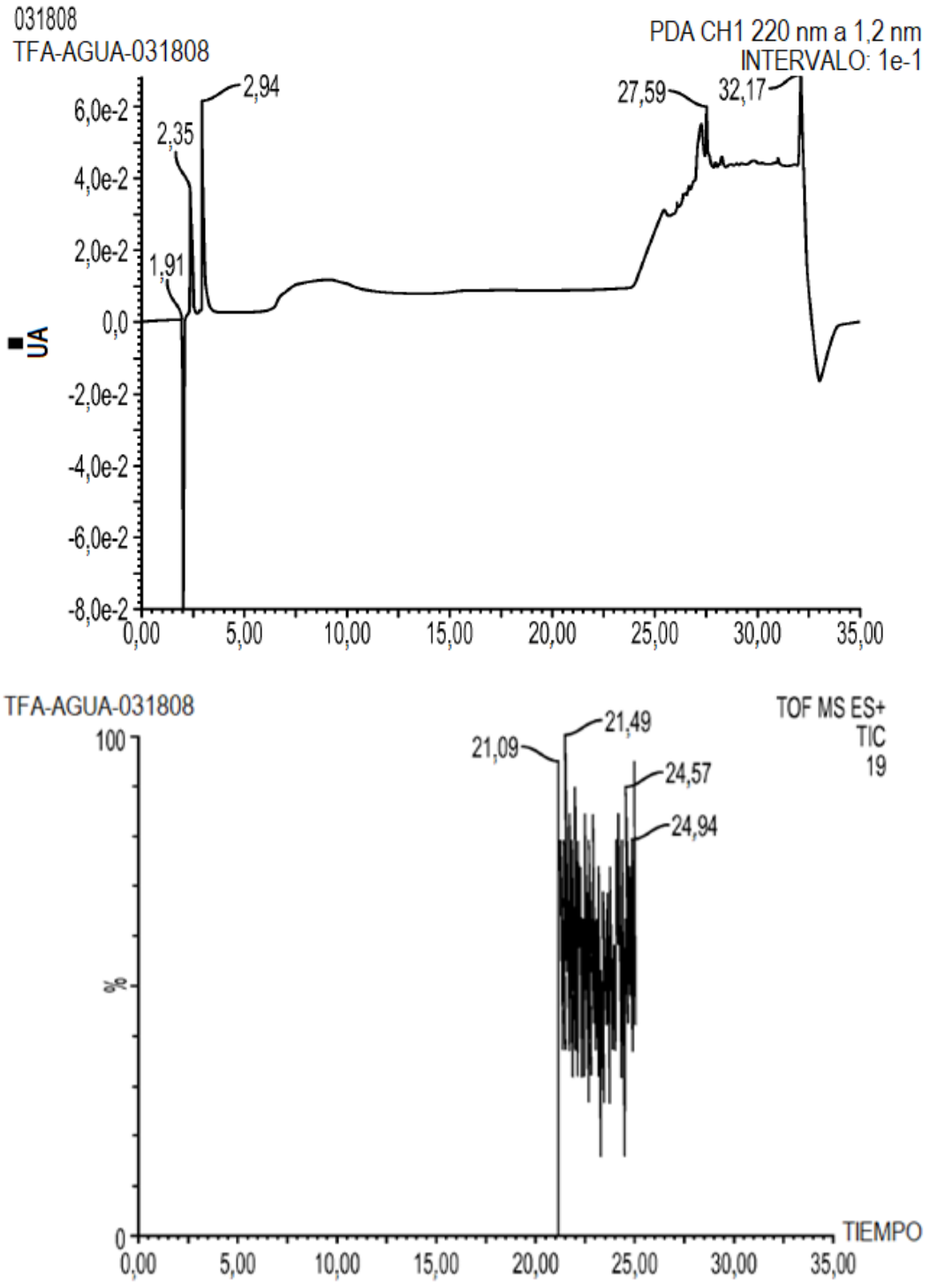

031808
TFA-AGUA-031808
PDA CH1 220 nm a 1,2 nm
INTERVALO: 1e-1
2,94
2,35
1,91
27,59
32,17
6,0e-2
4,0e-2
2,0e-2
0,0
-2,0e-2
-4,0e-2
-6,0e-2
-8,0e-2
UA
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
30,00
35,00
TFA-AGUA-031808
TOF MS ES+
TIC
19
21,49
21,09
24,57
24,94
100
%
0
TIEMPO
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
30,00
35,00

Figura 1

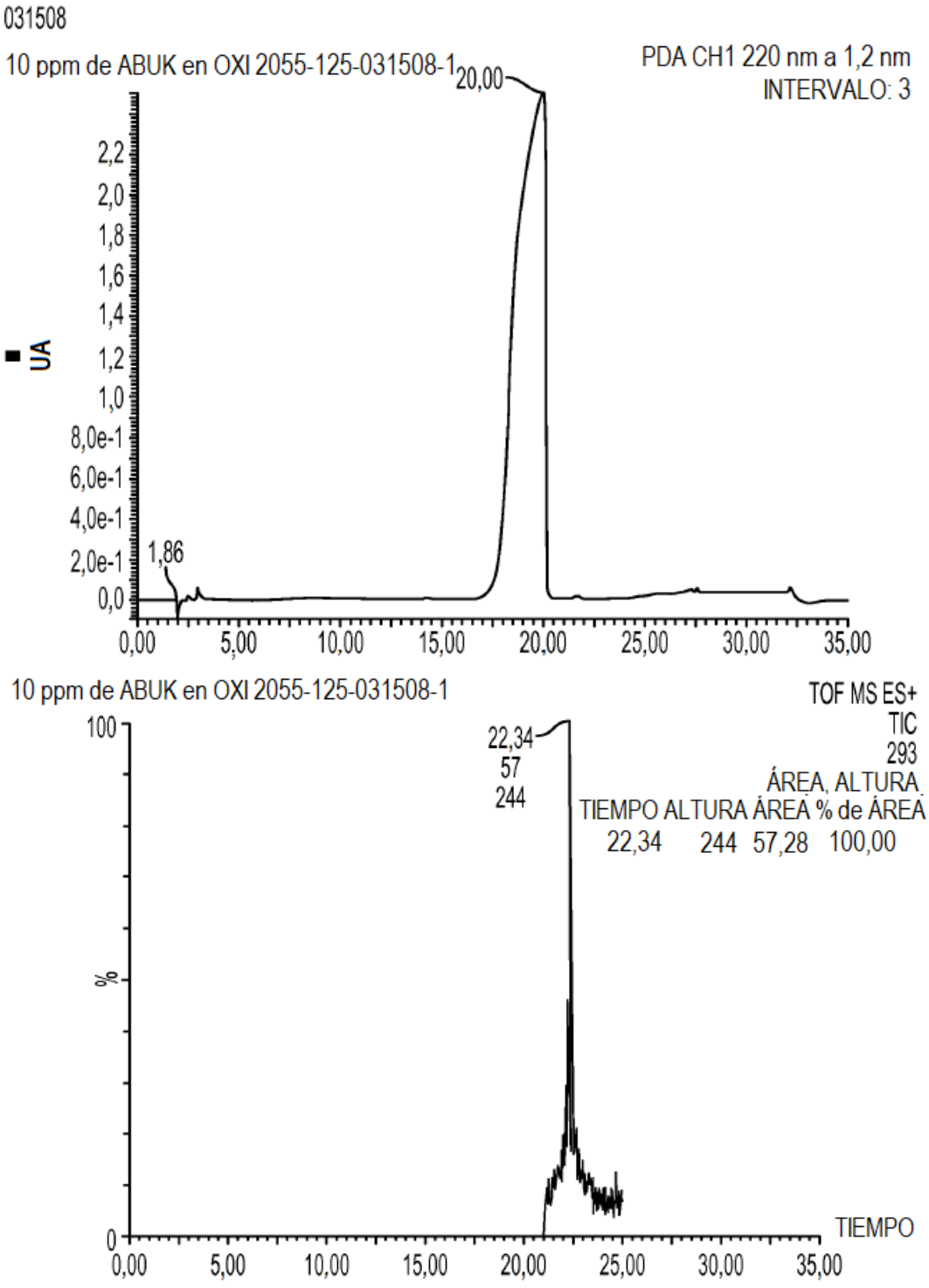

031508
10 ppm de ABUK en OXI 2055-125-031508-1
PDA CH1 220 nm a 1,2 nm
INTERVALO: 3
20,00
1,86
UA
2,2
2,0
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
8,0e-1
6,0e-1
4,0e-1
2,0e-1
0,0
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
30,00
35,00
10 ppm de ABUK en OXI 2055-125-031508-1
TOF MS ES+
TIC
293
ÁREA, ALTURA
TIEMPO ALTURA ÁREA % de ÁREA
22,34 244 57,28 100,00
22,34
57
244
100
%
0
TIEMPO
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
30,00
35,00

Figura 2

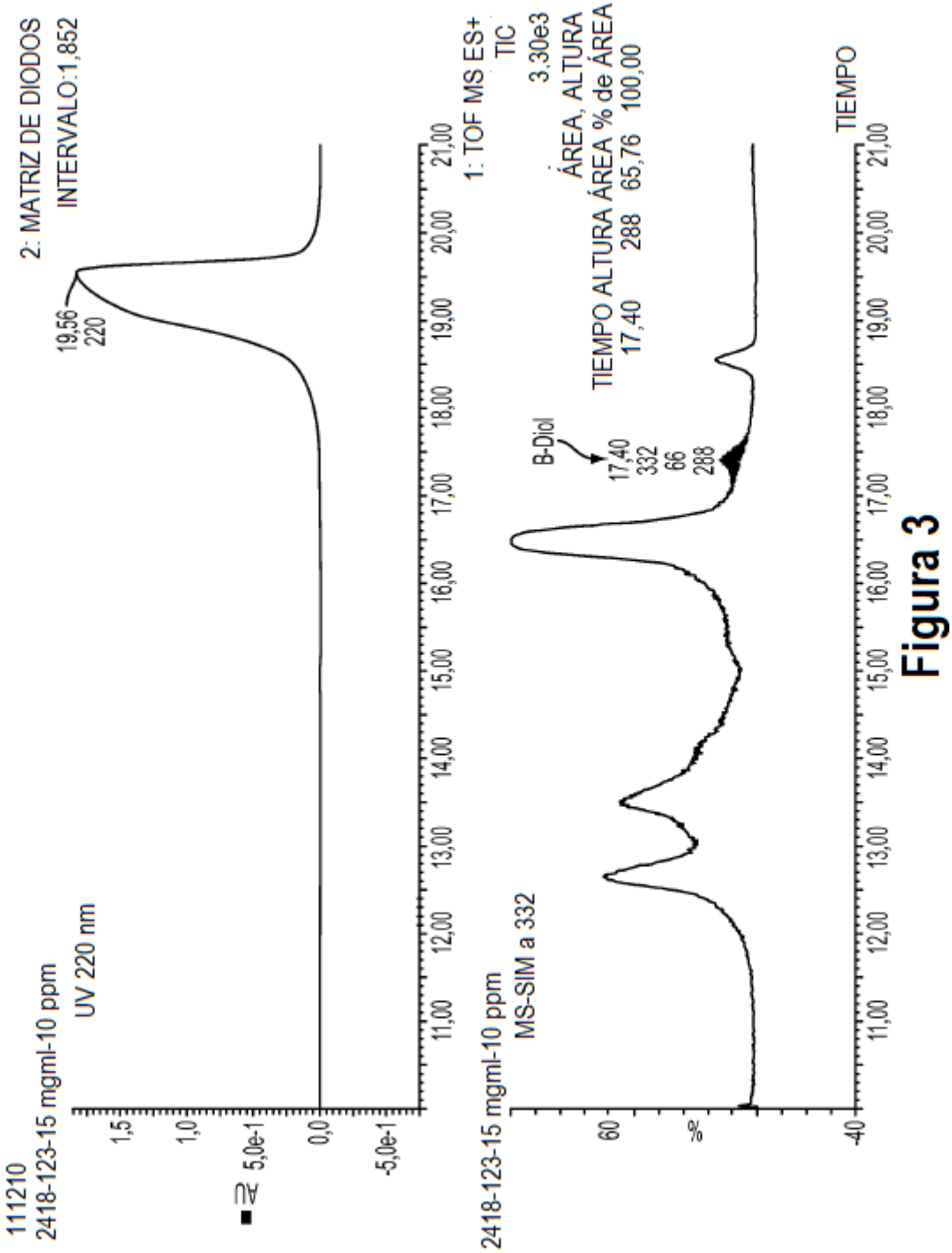

111210
2418-123-15 mgml-10 ppm
UV 220 nm
2: MATRIZ DE DIODOS
INTERVALO:1,852
19,56
220
1,5
1,0
5,0e-1
0,0
-5,0e-1
mV
11,00
12,00
13,00
14,00
15,00
16,00
17,00
18,00
19,00
20,00
21,00
2418-123-15 mgml-10 ppm
MS-SIM a 332
1: TOF MS ES+
TIC
3,30e3
ÁREA, ALTURA
TIEMPO ALTURA ÁREA % de ÁREA
17,40 288 65,76 100,00
B-Diol
17,40
332
66
288
60
%
-40
TIEMPO

Figura 3

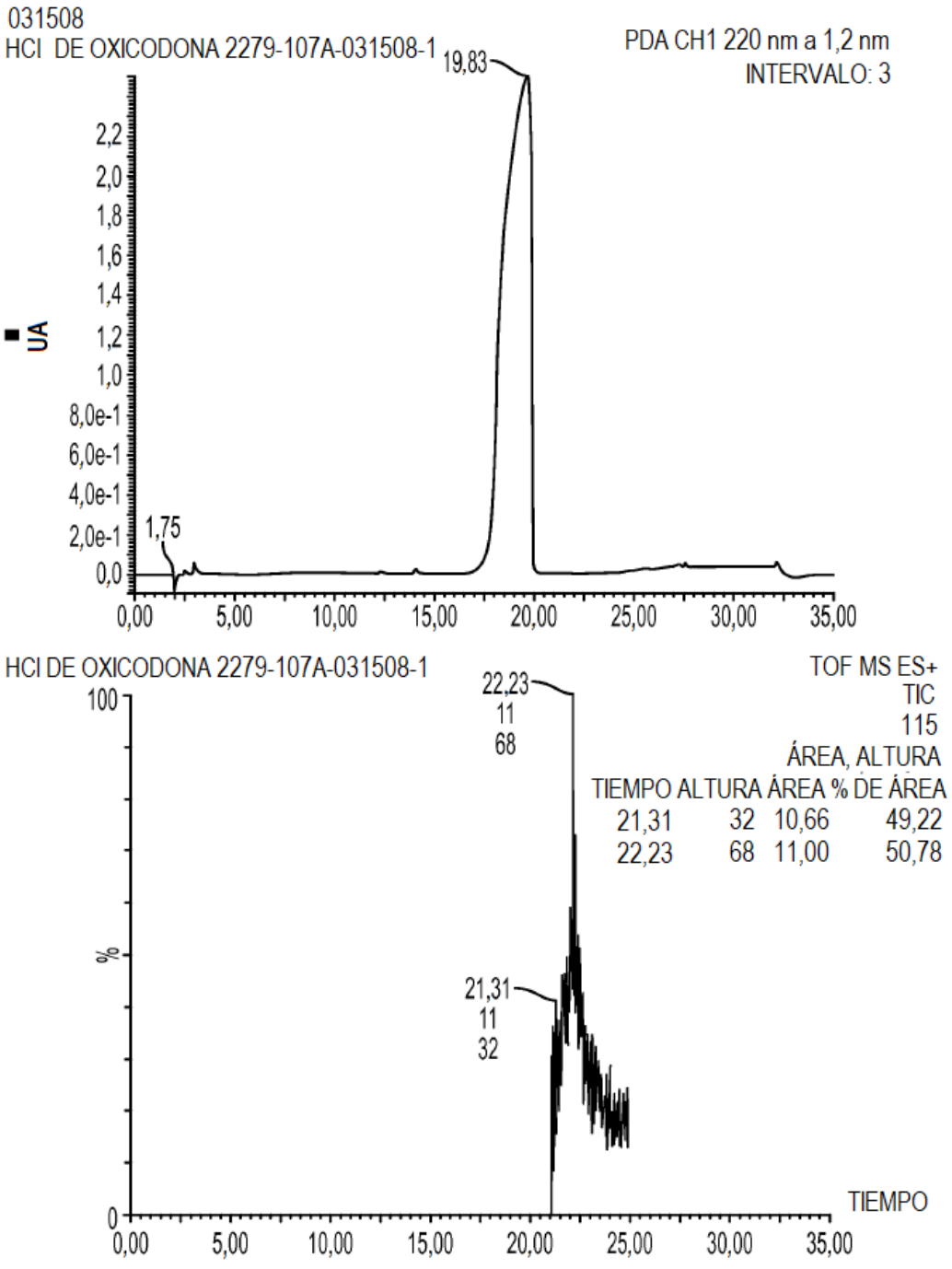

031508
HCl DE OXICODONA 2279-107A-031508-1
PDA CH1 220 nm a 1,2 nm
INTERVALO: 3
19,83
1,75
UA
2,2
2,0
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
8,0e-1
6,0e-1
4,0e-1
2,0e-1
0,0
0,00
5,00
10,00
15,00
20,00
25,00
30,00
35,00
HCl DE OXICODONA 2279-107A-031508-1
TOF MS ES+
TIC
115
ÁREA, ALTURA
TIEMPO ALTURA ÁREA % DE ÁREA
21,31 32 10,66 49,22
22,23 68 11,00 50,78
22,23
11
68
21,31
11
32
%
100
0
TIEMPO

Figura 4

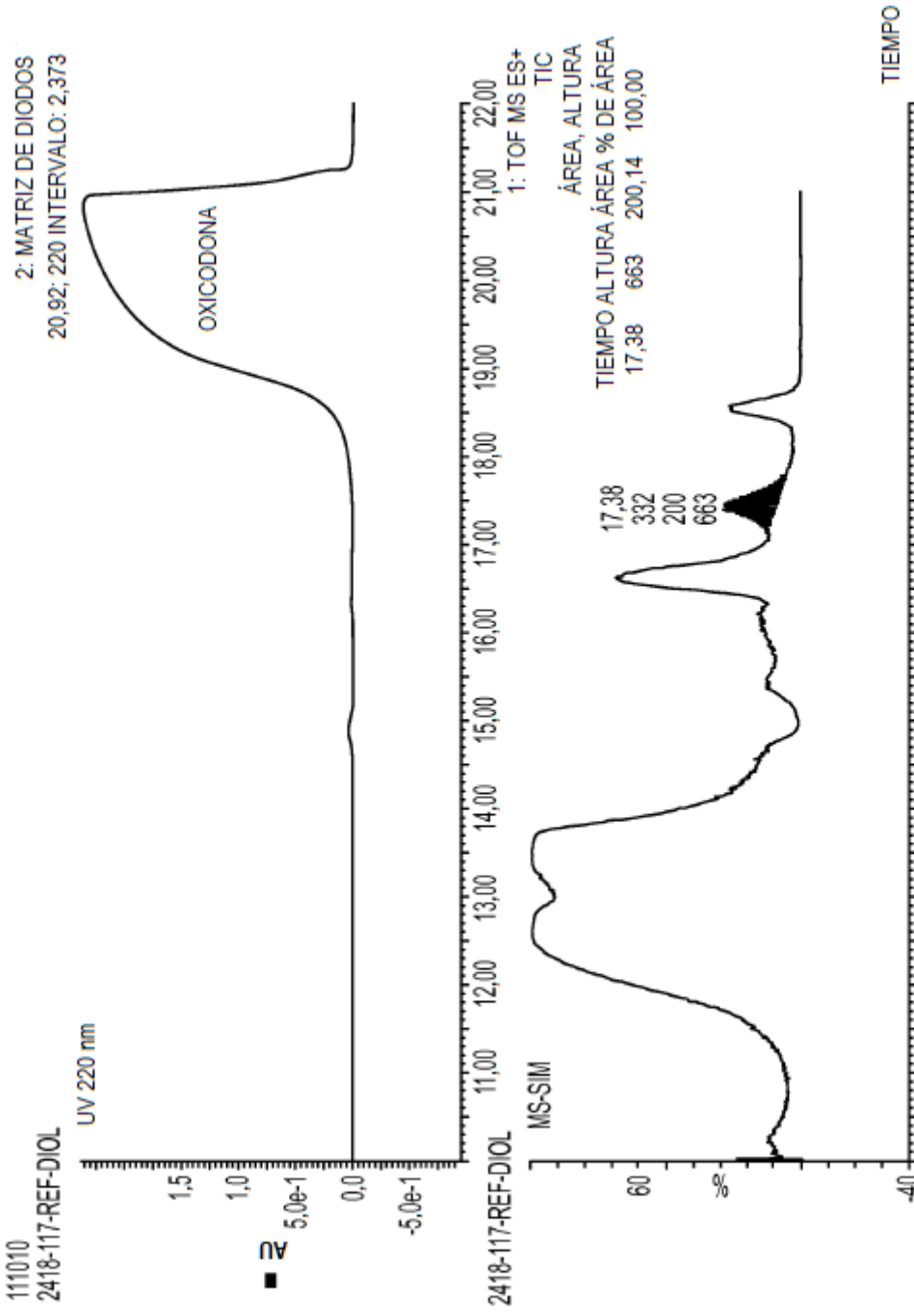

111010
2418-117-REF-DIOL
UV 220 nm
2: MATRIZ DE DIODOS
20,92; 220 INTERVALO: 2,373
OXICODONA
AU
1,5
1,0
5,0e-1
0,0
-5,0e-1
2418-117-REF-DIOL
MS-SIM
1: TOF MS ES+
TIC
ÁREA, ALTURA
TIEMPO ALTURA ÁREA % DE ÁREA
17,38 663 200,14 100,00
17,38
332
200
663
60
%
-40
11,00 12,00 13,00 14,00 15,00 16,00 17,00 18,00 19,00 20,00 21,00 22,00
TIEMPO

Figura 5