

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 546**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2014 PCT/EP2014/065703**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011131**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2014 E 14741885 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3024835**

54 Título: **Nueva síntesis de noroximorfona a partir de morfina**

30 Prioridad:

26.07.2013 EP 13178119

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

28.05.2018

73 Titular/es:

**SIEGFRIED AG (100.0%)
Untere Brühlstrasse 4
4800 Zofingen, CH**

72 Inventor/es:

**WEBER, BEAT THEODOR y
HOCHSTRASSER, LISA**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 669 546 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

Nueva síntesis de noroximorfona a partir de morfina

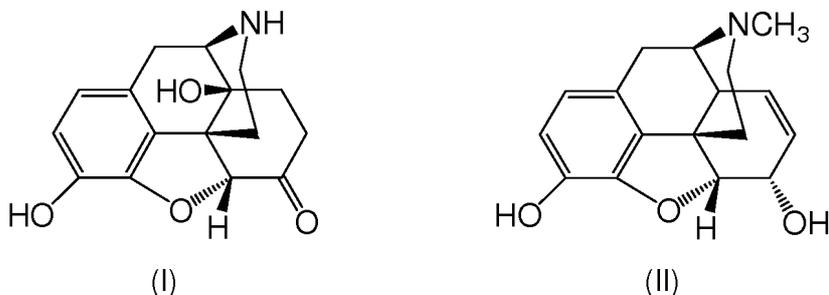
5 Descripción

[0001] La presente invención está dirigida a un procedimiento para convertir morfina en noroximorfona que tiene ventajas económicas y ecológicas.

10 Campo de la invención

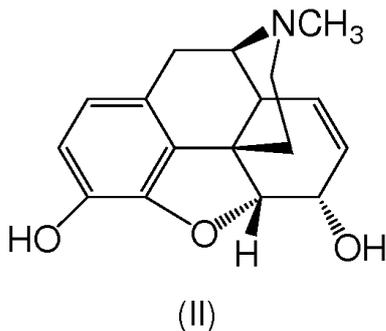
[0002] La morfina y otros opioides naturales, así como sus derivados modificados sintéticamente son compuestos utilizados como ingredientes farmacéuticos activos. Muchos de ellos muestran una excelente actividad en el cuerpo humano. Por lo tanto, estas sustancias son ampliamente utilizadas en el tratamiento de por ejemplo, dolor, problemas de drogadicción, estreñimiento inducido por opiáceos, inmovilización intestinal y otras enfermedades.

[0003] Una molécula clave en la síntesis de varias sustancias de fármacos derivados de opioides sintéticos es la noroximorfona (compuesto I). El uso de esta sustancia como material de partida para la posterior síntesis se ha demostrado en el documento US 4.176.186. La presente invención da a conocer un procedimiento de síntesis mejorado para la fabricación de noroximorfona a partir de un opioide comúnmente disponible: morfina (compuesto II).



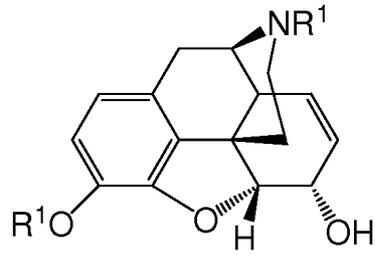
[0004] El procedimiento de producción de noroximorfona a partir de morfina puede en general dividirse en seis etapas, en el que se llevan a cabo las siguientes reacciones:

35 Etapa (i): hacer reaccionar morfina de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), en las que R^1 y R^1 son independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo o un grupo carboniloxiarilo sustituido o no sustituido o un grupo carboniloxialquilarilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, preferiblemente un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el residuo alquilo o un grupo carboniloxifenilo sustituido o no sustituido, o un grupo sililo de la fórmula $\text{Si}(\text{R}^4)_3$, en el que los grupos R^4 pueden ser el mismo o diferentes y se seleccionan cada uno de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, como se utilizan generalmente en estrategias de grupos protectores, tal como se definen en la bibliografía pertinente (por ejemplo, Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene: "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta ed., John Wiley & Sons Inc., Hoboken, Nueva Jersey), preferiblemente en las que R^1 y R^1 independientemente son un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el residuo alquilo o un grupo carboniloxifenilo sustituido o no sustituido, respectivamente; es decir, R^1 y R^1 preferiblemente son independientemente un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el residuo alquilo o un grupo carboniloxifenilo sustituido o no sustituido, respectivamente;

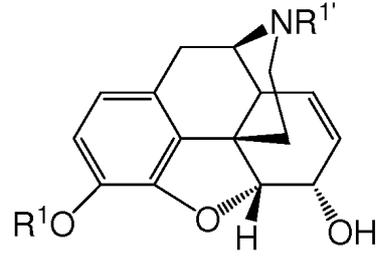


65

5



(IIIa)

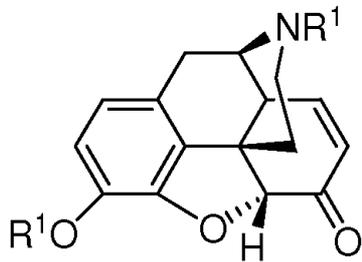


(IIIb)

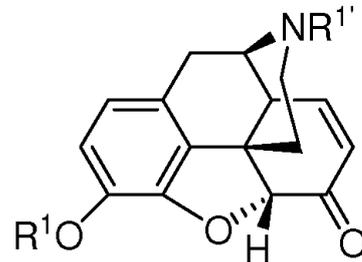
10

15 Etapa (ii): hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), respectivamente;

20



(IVa)

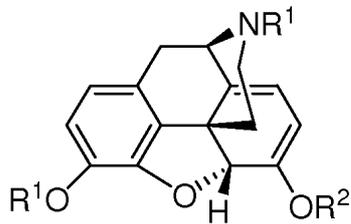


(IVb)

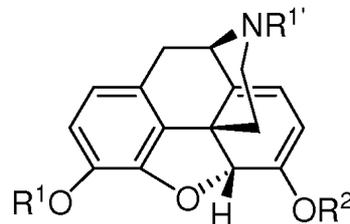
25

30 Etapa (iii): hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente,

35



(Va)



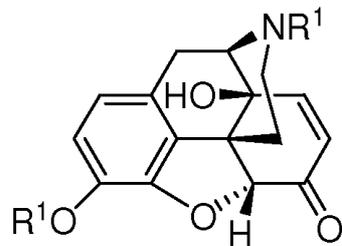
(Vb)

40

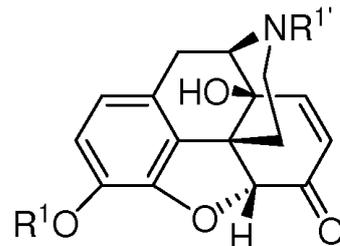
45 en las que R² es un grupo acilo alifático o aromático sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente un grupo acilo alifático sustituido o no sustituido con un residuo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo benzoilo sustituido o no sustituido, es decir un grupo acilo con un residuo de fenilo en el carbono del carbonilo;

50 Etapa (iv): hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) a un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), respectivamente;

55



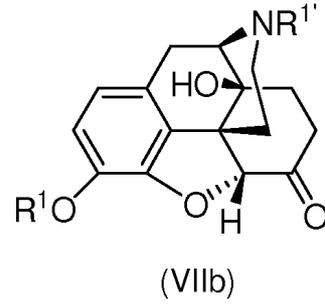
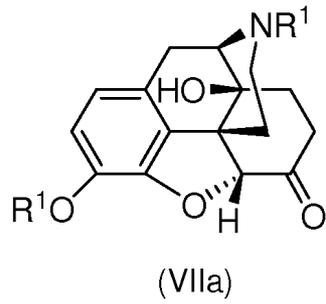
(VIa)



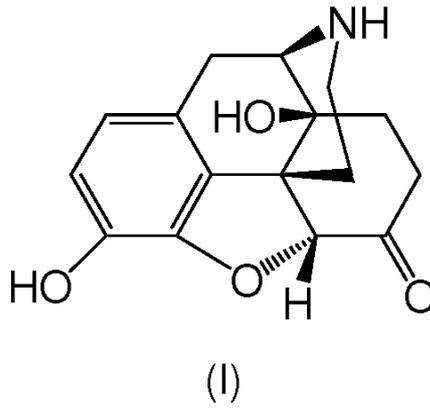
(VIb)

60

65 (v) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) a un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), respectivamente; y



(vi) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) a noroximorфона de fórmula (I), respectivamente.



30

[0005] Las etapas del procedimiento respectivas son generalmente conocidas del estado de la técnica, que se ejemplifica en la siguiente sección.

35

Antecedentes y técnica anterior:

[0006] El documento US 5.112.975 (EP 0 158 476) da a conocer procedimientos que utilizan morfina como material de partida para fabricar noroximorфона. Este procedimiento de 6 etapas se ilustra en el esquema 1.

40

45

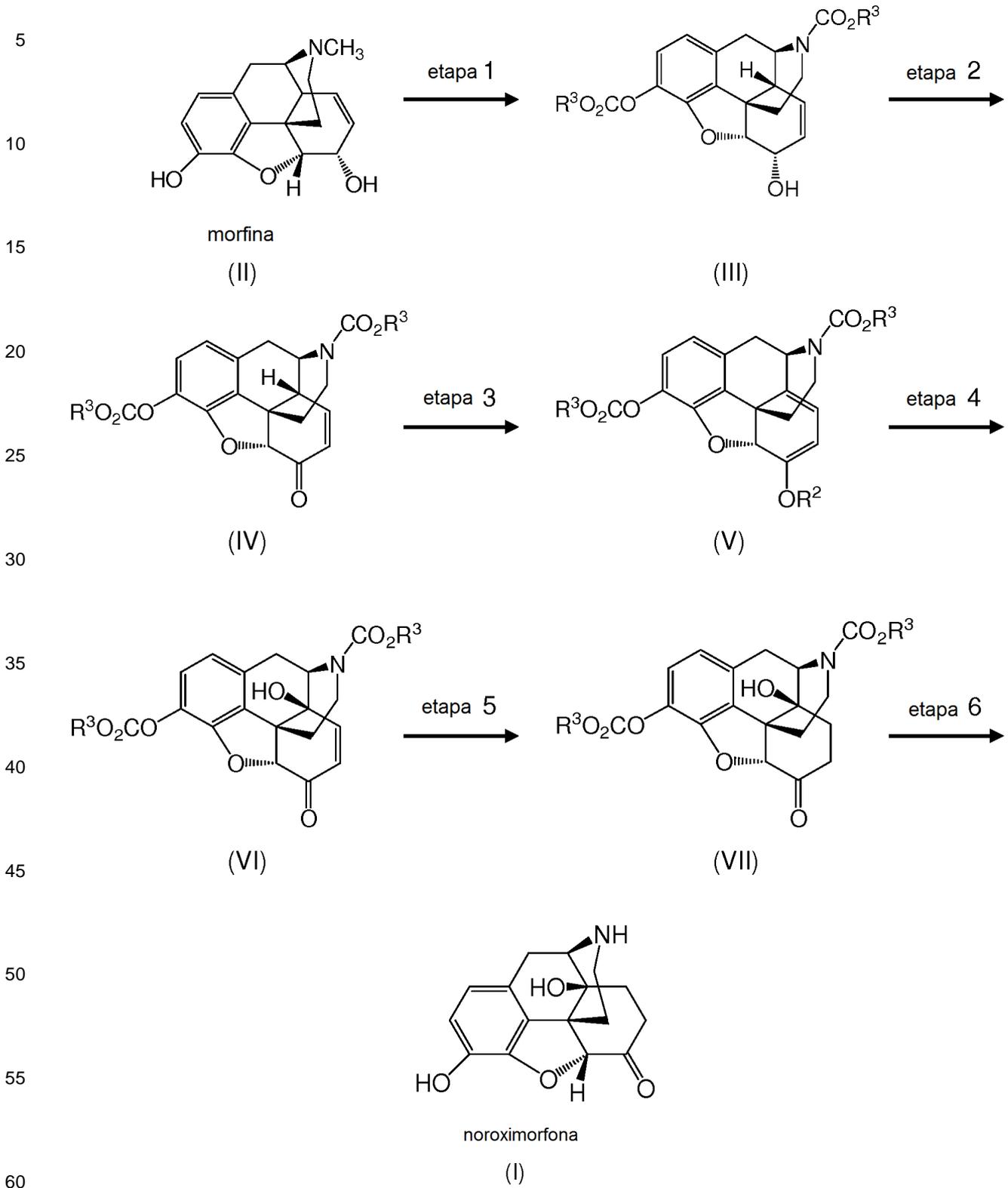
50

55

60

65

Esquema 1



[0007] Mientras que el esquema general del procedimiento parece atractivo, se observan inconvenientes importantes cuando se leen las enseñanzas, tal como se describen para las etapas individuales.

[0008] La etapa 1 se ejecuta con el disolvente problemático cloroformo. Según la Directriz de disolventes residuales

Q3C (R4) de la Agencia Europea del Medicamento, el cloroformo es un disolvente muy problemático que sólo puede ser tolerado en composiciones médicas a una concentración máxima de 60 ppm.

[0009] La Etapa 2 se ejecuta con el reactivo de Jones, un reactivo de Cr (VI) que lleva un riesgo inherente tanto para la seguridad del producto como para el medio ambiente. Una metodología alternativa se describe por Schwartz en el documento FR 2 515 184 (US 4.795.813). La N-etoxicarbonilnorcodeína (compuesto III) se puede oxidar por el dióxido de manganeso. Sin embargo, las oxidaciones con dióxido de manganeso son muy sensibles a la naturaleza del reactivo, que varía ampliamente para el material disponible en el mercado. Normalmente se necesita un enorme exceso de dióxido de manganeso (Ninan A.; Sainsbury M. (1992) "An improved synthesis of noroxymorphone", Tetrahedron 48 (11): 6709) haciendo de este procedimiento costoso y generando cantidades significativas de residuos.

[0010] Para la etapa 4, FR 2 515 184 da a conocer que los perácidos se pueden usar para esta transformación. Los perácidos pueden ser formados in situ mediante la mezcla de peróxido de hidrógeno con ácidos o anhídridos de ácido o pueden ser utilizados como compuestos aislados. Los perácidos aislados son compuestos peligrosos debido a su naturaleza intrínseca para descomponerse. Por lo tanto la manipulación y el almacenamiento de estos compuestos son exigentes. Los perácidos generados in situ superan los problemas de almacenamiento y transporte sin embargo, los rendimientos descritos de ácidos orgánicos simples, tales como ácidos acético y fórmico, son bajos (38% y 33%, respectivamente). El ácido maleico permitiría rendimientos más altos; sin embargo, se necesitan disolventes adicionales.

[0011] Para la etapa 6, FR 2 515 184 describe que se realiza sólo con un rendimiento moderado. El compuesto de di-etoxicarbonilo produce sólo el 60% de noroximorфона. Esto puede ser debido a las duras condiciones de reacción necesarias para la hidrólisis del resto etoxicarbonil amida. Se pueden usar condiciones más suaves si se utilizan compuestos de oxicarbonil amida alternativos. Sin embargo, los sustitutos viables, tales como alfa-cloroetoxicarbonil amida son significativamente más caros. Véase, por ejemplo Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene: "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, Nueva Jersey.).

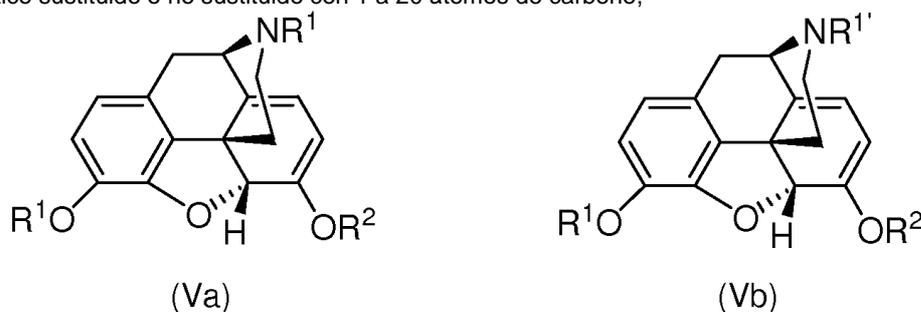
[0012] El rendimiento global descrito en el documento FR 2 515 184 para la síntesis de 6 etapas no excede el 37%.

[0013] El rendimiento global del 37% para las reacciones del estado de la técnica está pidiendo más investigaciones para mejorar los aspectos ecológicos y económicos del procedimiento y para reducir el uso de agentes tóxicos y disolventes.

[0014] Por lo tanto, todavía hay una necesidad de un procedimiento mejorado para la producción de noroximorфона a partir de la morfina.

Características de la invención:

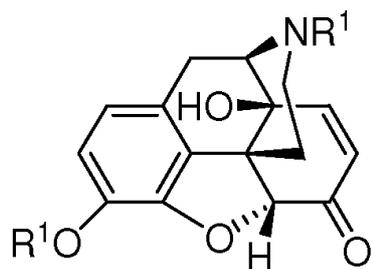
[0015] La presente invención presenta un procedimiento mejorado que aborda las cuestiones discutidas anteriormente. La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la producción de noroximorфона a partir de morfina, en el que la morfina se hace reaccionar a un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), en las que R¹ y R^{1'} son independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo carboniloxiarilo sustituido o no sustituido o un grupo carboniloxialquilarilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo sililo de fórmula Si(R⁴)₃, en la que los grupos R⁴ pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno de los grupos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo sustituidos o no sustituidos, respectivamente, y en la que R² es un grupo acilo alifático o aromático sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono,



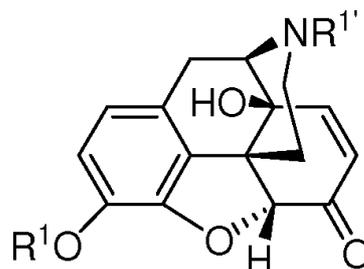
en el que el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) se hace reaccionar a un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), respectivamente, y el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) se hace reaccionar a continuación a noroximorфона;

5

10



(VIa)



(VIb)

15

20

25

30

35

en el que la reacción del compuesto de fórmula (Va) o (Vb) al compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico, en el que el ácido orgánico y el peróxido de hidrógeno se mezclan y se dejan reaccionar durante un tiempo de inducción definido antes de la adición al compuesto de fórmula (Va) o (Vb), comprendiendo el procedimiento para la producción de noroximorфона las siguientes etapas adicionales:

(i) hacer reaccionar la morfina de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), en las que R^1 y $R^{1'}$ son independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo carboniloxiarilo sustituido o no sustituido o un grupo carboniloxialquilarilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo sililo de fórmula $Si(R^4)_3$, en el que los grupos R^4 pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno entre grupos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo no sustituidos o sustituidos, respectivamente;

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), respectivamente;

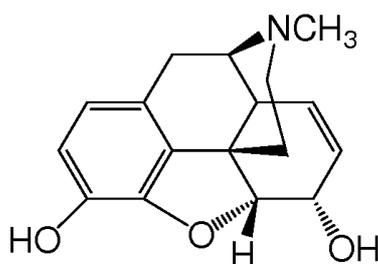
(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente;

(v) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) a un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), respectivamente; y

(vi) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) a noroximorфона de fórmula (I), respectivamente,

40

45

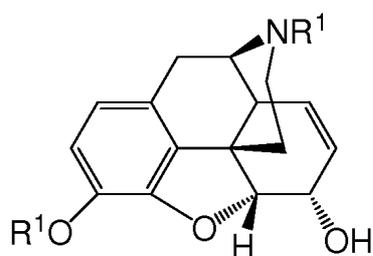


(II)

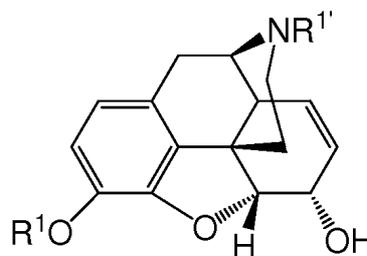
50

55

60



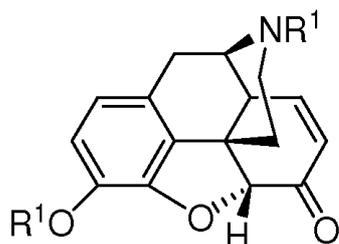
(IIIa)



(IIIb)

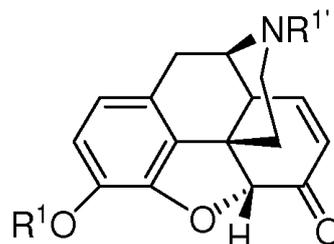
65

5



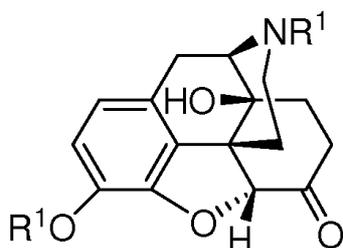
(IVa)

10



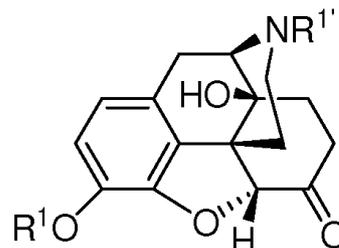
(IVb)

15



(VIIa)

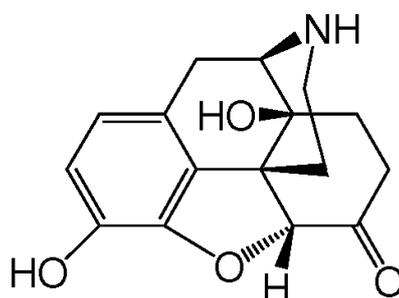
20



(VIIb)

25

30



(I)

35

40

45

en el que la etapa (ii) se lleva a cabo usando una oxidación de Swern con soluciones preenfriadas.

[0016] Se describe además un procedimiento para la reacción de un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) a un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), en las que R^1 y $R^{1'}$ independientemente son un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo alqueno sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 de átomos de carbono que tiene preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono,

50

o un grupo carbonilialquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo carboniliarilo sustituido o no sustituido o un grupo carbonilialquilarilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, preferiblemente un grupo carbonilialquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el residuo alquilo o un grupo carboniloxifenilo sustituido o no sustituido,

55

o un grupo sililo de fórmula $Si(R^4)_3$, en la que los grupos R^4 pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno entre grupos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, se utiliza en general en la protección de las estrategias de grupo como se define en la literatura relevante (ejemplo, como se utilizan generalmente en estrategias de grupos protectores, tal como se definen en la bibliografía pertinente (por ejemplo, Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene: "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta ed., John Wiley & Sons Inc., Hoboken, Nueva Jersey), respectivamente, preferiblemente en las que R^1 y $R^{1'}$ independientemente son un grupo carbonilialquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el residuo alquilo o un grupo carboniloxifenilo sustituido o no sustituido, respectivamente,

60

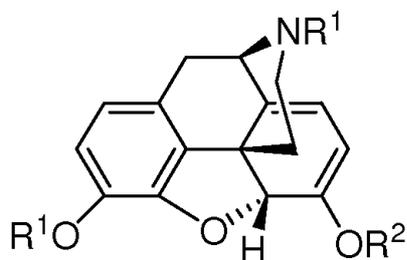
65

o no sustituido, respectivamente,

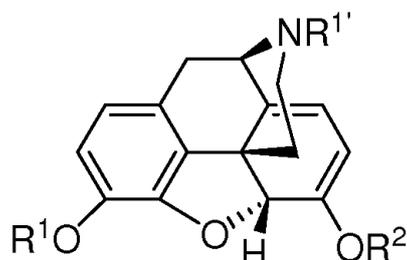
y en las que R^2 es un grupo acilo alifático o aromático sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente un grupo acilo alifático sustituido o no sustituido con un residuo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo benzoilo sustituido o no sustituido,

caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico,

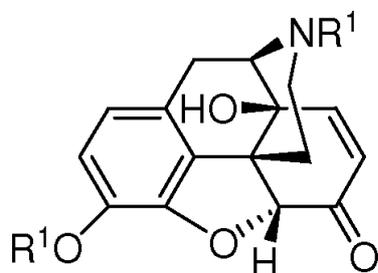
en el que el ácido orgánico y el peróxido de hidrógeno se mezclan y se dejan reaccionar durante un tiempo de inducción determinado antes de la adición al compuesto de fórmula (Va) o (Vb).



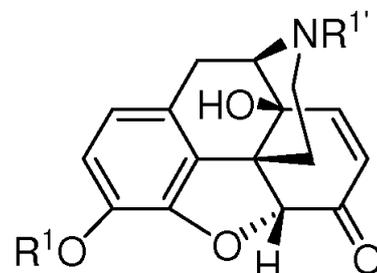
(Va)



(Vb)



(VIa)



(VIb)

[0017] Otras realizaciones preferidas de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

[0018] A continuación, la presente invención se explicará en detalle con referencia a ciertas realizaciones y ejemplos de las mismas; sin embargo, la invención no se limita a estas realizaciones y ejemplos.

Definiciones:

[0019] En la presente invención un ácido orgánico es un ácido de un compuesto orgánico, es decir, un compuesto que contiene átomos de carbono. Los preferidos entre los ácidos orgánicos, salvo que se indique específicamente lo contrario, son ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, y más preferidos son ácidos carboxílicos. En particular, los ácidos carboxílicos con 1 a 6 átomos de carbono son preferidos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, y particularmente preferidos son ácido fórmico y ácido acético, especialmente ácido fórmico.

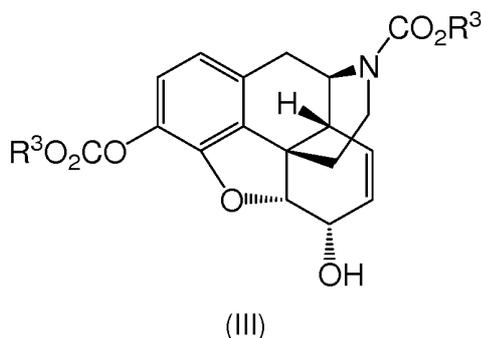
[0020] En los residuos R^1 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , las estructuras de alquilo y alqueno en los diferentes residuos pueden ser lineales o ramificadas.

[0021] Los sustituyentes adecuados en los grupos R^1 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 pueden seleccionarse de forma independiente y adecuada por la persona experta. Los sustituyentes adecuados incluyen por ejemplo grupos halógeno como fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, o residuos alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo adecuado es por lo tanto también, por ejemplo, un cloroetilo o residuo fenilo halogenado o alcoxlado o un carboniloxicloretilo o un residuo carboniloxifenilo halogenado o alcoxlado en el caso de R^1 y R^1 o un residuo benzoilo halogenado o alcoxlado en el caso de R^2 . Para los compuestos de fórmulas (III), (IIIa) y (IIIb), (IV), (IVa) y (IVb), (V), (Va) y (Vb), (VI), (VIa) y (VIb), (VII), (VIIa) y (VIIb) y (VIII), (VIIIa) y (VIIIb) los compuestos preferidos son aquellos en los que los residuos R^1 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de los residuos preferidos, respectivamente.

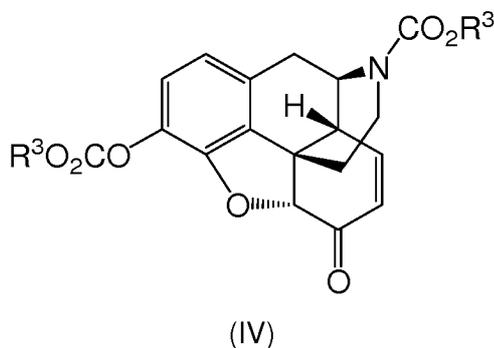
[0022] En los diferentes compuestos descritos, los grupos R^1 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , puede ser los mismos o diferentes en cada compuesto, siempre que no cambien en una etapa de reacción en la que están presentes antes y después de la reacción. También es posible que sólo R^1 y R^1 sean los mismos o diferentes y R^2 sea diferente de R^1 y R^1 .

[0023] Entre los compuestos en el presente procedimiento, se prefiere el compuesto de fórmula (IIIa) entre los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb), se prefiere el compuesto de fórmula (IVa) entre los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb), se prefiere el compuesto de fórmula (Va) entre los compuestos de fórmula (Va) y (Vb), se prefiere el compuesto de fórmula (VIa) entre los compuestos de fórmula (VIa) y (VIb), y se prefiere el compuesto de fórmula (VIIa) entre los compuestos de fórmula (VIIa) y (VIIb). Por tanto, entre los compuestos, se prefiere que el residuo R^1 sea igual a R^1 . Una reacción preferida procede así a partir del compuesto de fórmula (II) en la etapa (i) a un compuesto de fórmula (IIIa), a continuación, a un compuesto de fórmula (IVa) en la etapa (ii), a continuación, a un compuesto de fórmula (Va) en la etapa (iii), a continuación, a un compuesto de fórmula (VIa) en la etapa (iv), a continuación, a un compuesto de fórmula (VIIa) en la etapa (v), y finalmente a hidroximorfinona, el compuesto de fórmula (I), en la etapa (vi).

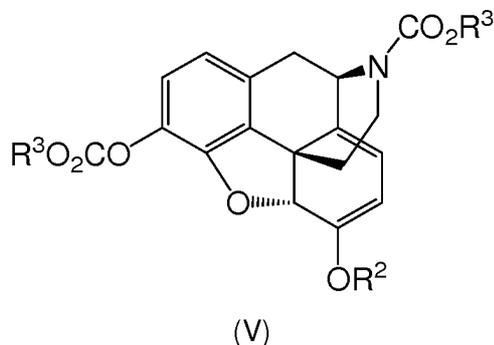
[0024] En ciertos aspectos, un compuesto más preferido de la fórmula (IIIa) o (IIIb), en particular (IIIa), es un compuesto de fórmula (III),



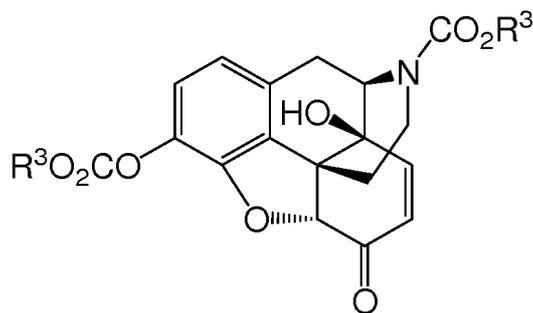
un compuesto más preferido de la fórmula (IVa) o (IVb), en particular (IVa), es un compuesto de fórmula (IV),



un compuesto más preferido de la fórmula (Va) o (Vb), en particular (Va), es un compuesto de fórmula (V),



un compuesto más preferido de la fórmula (VIa) o (VIb), en particular (VIa), es un compuesto de fórmula (VI),

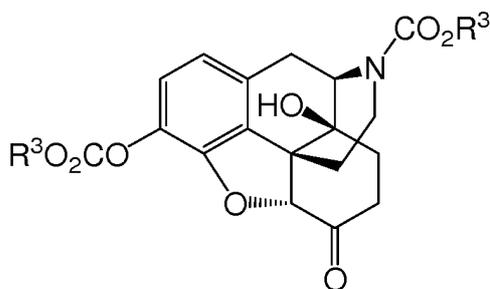


(VI)

15

20

y un compuesto más preferido de fórmula (VIIa) o (VIIb), en particular (VIIa), es un compuesto de fórmula (VII), en las que R^3 en los compuestos de fórmulas (III) a (VII) es un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y R^2 en la fórmula (V) es como se definió anteriormente para las fórmulas (Va) y (Vb). Los sustituyentes adecuados en R^2 y R^3 son como se definen anteriormente para los grupos R^1 , R^1 , R^2 y R^4 .



(VII)

35

40

[0025] Una reacción más preferida procede de este modo a partir del compuesto de fórmula (II) en la etapa (i) a un compuesto de fórmula (III), a continuación, a un compuesto de fórmula (IV) en la etapa (ii), a continuación, a un compuesto de fórmula (V) en la etapa (iii), a continuación, a un compuesto de fórmula (VI) en la etapa (iv), a continuación, a un compuesto de fórmula (VII) en la etapa (v), y finalmente a hidroximorfinona, el compuesto de fórmula (I), en la etapa (vi).

45

[0026] En ciertas realizaciones, la invención se refiere por tanto a las cuestiones tratadas para la etapa 1 y/o la etapa 2 y/o, la etapa 4 y/o la cuestión de desprotección en la etapa 6 indicada en el estado anterior de la técnica FR 2 515 184.

50

[0027] En una realización preferida por lo tanto también se describe un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) a un compuesto de fórmula (VI), en la que R^3 y R^2 son como se ha definido anteriormente, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico, en el que el ácido orgánico y el peróxido de hidrógeno se mezclan y se dejan reaccionar durante un tiempo de inducción determinado antes de la adición al compuesto de fórmula (V).

55

60

65

[0028] En ciertas realizaciones de la invención, la mezcla y reacción del peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico en la etapa (iv) se lleva a cabo en un recipiente separado. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o de fórmula (V), respectivamente, está presente en un recipiente, mientras que el peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico se mezclan en otro recipiente separado, y después de un tiempo de inducción definido, se añade la mezcla reaccionada de peróxido de hidrógeno y ácido orgánico al recipiente con el compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o fórmula (V), respectivamente. El tipo de adición no está particularmente limitado y se puede realizar de golpe o se puede añadir de una manera controlada durante un cierto tiempo. Se prefiere añadir la mezcla reaccionada de una manera controlada durante un cierto período de tiempo para asegurar que se puede conseguir una mezcla más homogénea, y para reducir al mínimo los gradientes de concentración. Para minimizar aún más los gradientes, también es posible, en ciertas realizaciones, agitar el recipiente en el que está contenido el compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o fórmula (V), respectivamente, opcionalmente en un disolvente adecuado. También es posible que el compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o fórmula (V), respectivamente, también fluya de forma continua, opcionalmente

en un disolvente, mientras se añade la mezcla reaccionada de peróxido de hidrógeno y ácido orgánico. La mezcla y la reacción del peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico pueden, en ciertas realizaciones, llevarse a cabo mediante la dosificación de dos flujos a través de un mezclador, por ejemplo, uno de peróxido de hidrógeno y uno de ácido orgánico, preferiblemente en un dispositivo de flujo continuo. Por supuesto, también se puede contemplar añadir el compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o fórmula (V), respectivamente, de forma continua de una manera controlada a una mezcla reaccionada de peróxido de hidrógeno y ácido orgánico. Los procedimientos de mezcla adecuados del compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o fórmula (V), respectivamente, y la mezcla reaccionada de peróxido de hidrógeno y ácido orgánico, son conocidos para la persona experta.

5
10 **[0029]** El ácido fórmico o ácido acético se usan preferiblemente como ácido orgánico en la etapa (iv), y preferiblemente se usa ácido fórmico.

15 **[0030]** En ciertas realizaciones, el tiempo de inducción entre el peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico es de entre 1 minuto y 1 hora, preferiblemente entre 10 y 30 minutos y aún más preferiblemente entre 10 y 20 minutos. Cuando el tiempo de inducción es demasiado corto, la reacción no puede mejorarse suficientemente, mientras que un tiempo de inducción demasiado tiempo no cambia más la reacción. La mezcla y la reacción de peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico pueden llevarse a cabo adicionalmente a una temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Se prefiere además que la adición de la mezcla reaccionada de peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico al compuesto de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente, el compuesto de fórmula (V), se lleve a cabo durante un tiempo de 1 minuto a 3 horas, preferiblemente durante un tiempo de 1 a 2,5 horas y más preferiblemente durante un tiempo de 1 a 2 horas a una temperatura entre -40°C y 40°C, preferiblemente entre -20°C y 20°C, aún más preferiblemente de aproximadamente 0°C, por ejemplo en caso de un reactor agitado.

20
25 **[0031]** La relación de mezcla entre el peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico se puede ajustar adecuadamente por el experto en base a su conocimiento general y puede por ejemplo fijarse en un intervalo de 20:1 a 1:20, preferiblemente de 1:1 a 1:10.

30 **[0032]** Puede ser preferible en la etapa (iv) que una parte del ácido orgánico se añada al compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o al compuesto de fórmula (V), respectivamente, antes de la adición de la mezcla de peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico restante. Así, la cantidad de ácido orgánico puede reducirse, lo que conduce a un procedimiento más ecológico y económico, y en particular puede conducir a un mejor reciclado del ácido residual en caso de que se utilice el ácido como disolvente y también se puede evitar el ácido residual. Además, la reacción también se puede mejorar mediante la adición de parte del ácido orgánico debido a una mejor solubilidad del compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o el compuesto de fórmula (V), respectivamente.

35 **[0033]** En ciertas realizaciones, además, se puede llevar a cabo una etapa de envejecimiento (iv-a) después de la reacción del compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o el compuesto de fórmula (V), respectivamente, al compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), o al compuesto de fórmula (VI), respectivamente, durante 1 a 5 horas a una temperatura entre -40°C y 40°C, preferiblemente entre -20°C y 20°C, aún más preferiblemente a aproximadamente 0°C, y la mezcla obtenida se puede tratar opcionalmente posteriormente.

40 **[0034]** Un tratamiento final adecuado de la mezcla es conocido para el experto y puede comprender, por ejemplo una limpieza, recristalización, filtración, etc. adicionales.

45 **[0035]** Según ciertas realizaciones, la etapa (i) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente altamente tóxico. En ciertas realizaciones del presente procedimiento, la etapa (i) se puede llevar a cabo en ausencia de cloroformo. Según la Directriz de disolventes residuales Q3C (R4) de la Agencia Europea del Medicamento, el cloroformo es un disolvente muy problemático que sólo puede ser tolerada en composiciones médicas en una concentración máxima de 60 ppm. La ausencia de cloroformo permite una reducción de coste de todo el procedimiento, ya que no necesita la alta temperatura de reacción mencionada del cloroformo en ebullición (61°C) o un tiempo de reacción prolongado según lo predicho por la ecuación de Arrhenius. En lugar de cloroformo, se puede utilizar un disolvente menos problemático como diclorometano, cuya concentración máxima de acuerdo con la Directriz de disolventes residuales Q3C (R4) de la Agencia Europea del Medicamento http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5_00002674.pdf es de 600 ppm. Un disolvente altamente tóxico de acuerdo con la invención es un disolvente que tiene una concentración máxima de acuerdo con la Directriz de disolventes residuales Q3C (R5) de la Agencia Europea del Medicamento en un producto farmacéutico de menos de 500 ppm, preferiblemente menos de 300 ppm y con especial preferencia menos de 100 ppm. Ejemplos de disolventes altamente tóxicos incluyen benceno, cloroformo, metilbutilcetona, 2-metoxietanol, cumeno, 1,2-dimetoxietano, clorobenceno, acetonitrilo, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, formamida, hexano, N-metil-pirrolidona, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina y 1,1,2-tricloroetano. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a temperatura de reflujo de diclorometano (40°C) usando una base, por ejemplo una base sólida como hidrógenocarbonato de potasio. La ausencia de cloroformo permite un procedimiento ecológico y económicamente ventajoso, ya que el cloroformo no está presente en el producto final y, además, puede evitarse una separación costosa del cloroformo del producto.

65 **[0036]** En el procedimiento de acuerdo con la presente invención, la etapa (ii) se lleva a cabo usando una oxidación

de Swern con soluciones preenfriadas. La reacción de Swern (Omura, K.; Swern, D. (1978) "Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study", Tetrahedron 34 (11): 1651) se conoce desde hace décadas y la aplicación de esta reacción en el campo de los opiáceos ya se ha descrito. Por ejemplo, en el documento US 5.952.495 se informa de la oxidación de Swern de varios derivados de la morfina. Sin embargo, ninguno de los documentos anteriores describe la conversión de un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), o un compuesto de fórmula (III), respectivamente, en un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o un compuesto de fórmula (IV), respectivamente.

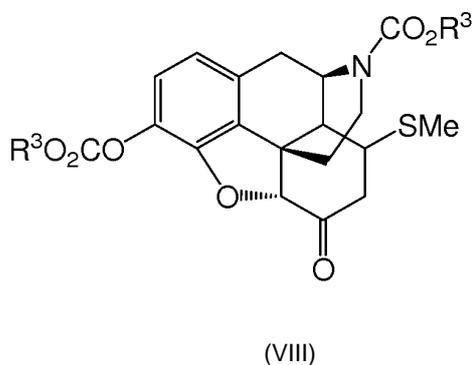
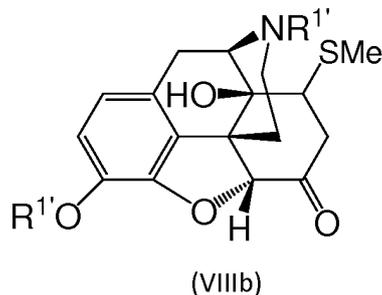
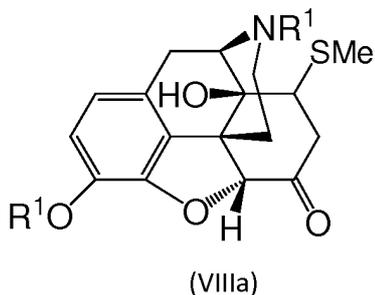
[0037] En la oxidación de Swern, tal como se entiende dentro del alcance de esta invención, generalmente un alcohol primario o secundario se oxida en condiciones suaves a un aldehído o cetona usando dimetilsulfóxido (DMSO), un haluro de ácido o anhídrido de ácido como cloruro de oxalilo y una base, por ejemplo, bases orgánicas como aminas terciarias, por ejemplo trietilamina y diisopropilamina, o bases inorgánicas como una solución acuosa de NaOH. Preferiblemente, la oxidación de Swern se realiza usando DMSO, cloruro de oxalilo y una amina terciaria como base, es decir reactivos de Swern clásicos. Alternativamente a las condiciones de Swern, se pueden utilizar otras combinaciones de un sulfóxido, por ejemplo DMSO, y reactivos de activación, tales como N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (reacción de Pfitzner-Moffatt), un complejo de piridina x SO₃ (reacción de Parikh-Doering), o TBTU (tetrafluoroborato de o-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (véase "A new mild and selective method for oxidation of primary and secondary alcohols and amines, as well as amino acids, using a modification of Swern, Pfitzner-Moffatt and Corey-Kim", S. Bayryamov, Actas de la Conferencia de la Universidad de Ruse, 2010, 49, 9.1; <http://conf.uni-ruse.bg/bg/docs/cp10/9.1/9.1-3.pdf>). Preferiblemente, se utilizan las condiciones clásicas de Swern debido a los bajos costes de reactivos aplicados en la reacción de Swern.

[0038] Los reactivos en la oxidación de Swern se pueden proporcionar cada uno como soluciones según sea necesario, y el experto en la materia sabe cómo preparar dichas soluciones de los reactivos. La persona experta en general también conoce las relaciones molares de los compuestos utilizados en la reacción en la etapa (ii) y se puede fijar la cantidad de cada reactivo en consecuencia.

[0039] En el presente procedimiento, el DMSO generalmente se hace reaccionar primero con el haluro de ácido o anhídrido de ácido, como cloruro de oxalilo, formando un ion sulfonio, y a continuación, el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), o el compuesto de fórmula (III), respectivamente, se añade a la mezcla de reacción. Después de la reacción del ion sulfonio con el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), o el compuesto de fórmula (III), respectivamente, se añade la base para la desprotonación y la formación del compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o el compuesto de fórmula (IV), respectivamente. La adición de los reactivos se lleva a cabo de este modo preferiblemente bajo condiciones preenfriadas, es decir, preferiblemente todos los reactivos se enfrían durante la adición por debajo de la temperatura ambiente, que puede ser entre 15 y 30°C.

[0040] En la oxidación de Swern de acuerdo con la presente invención, las condiciones de preenfriado pueden abarcar, por ejemplo, el preenfriamiento de las soluciones añadidas en la etapa (ii) y/o la adición de las soluciones ya sea a través de una pared del reactor fría o por medio de un dispositivo de enfriamiento separado. En ciertas realizaciones, las soluciones preenfriadas en la etapa (ii) se enfrían hasta una temperatura entre -100°C y 0°C, preferiblemente entre -90°C y -20°C y/o se añaden a través de una pared del reactor fría o por medio de un dispositivo de enfriamiento separado que se enfrían hasta una temperatura entre -100°C y 0°C, preferiblemente se enfrían a una temperatura entre -90°C y -20°C. En realizaciones preferidas, las soluciones preenfriadas en la etapa (ii) se enfrían hasta una temperatura entre -100°C y 0°C, preferiblemente entre -90°C y -20°C y se añaden a través de una pared del reactor fría o a través de un dispositivo de enfriamiento separado que se enfrían hasta una temperatura entre -100°C y 0°C, se enfrían preferiblemente hasta una temperatura entre -90°C y 20°C.

[0041] Cuando se aplica el protocolo indicado de una oxidación de Swern del documento US 5.952.495, se forman cantidades sorprendentemente significativas de un subproducto no descrito cuando se utiliza el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), o el compuesto de fórmula (III), respectivamente. Por lo tanto, una reducción significativa del rendimiento se asocia con la formación de este subproducto. El análisis del subproducto revela que el compuesto es un producto de adición del compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o el compuesto de fórmula (IV), respectivamente, y sulfuro de metilo. La estructura del subproducto se muestra como la fórmula (VIIIa) o (VIIIb), o la fórmula (VIII), respectivamente. Se ha encontrado que la formación del compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb), o la fórmula (VIII), respectivamente, se puede suprimir si la adición de las soluciones se añaden en la forma de acuerdo con la etapa (ii) de la invención con una solución preenfriada, es decir, si la oxidación de Swern se realiza de tal manera que las soluciones frías se dosifican sobre la mezcla de reacción respectiva. Esto puede realizarse, por ejemplo, si las soluciones se dosifican a través de la pared del reactor fría o por medio de un dispositivo de enfriamiento separado, y/o si las soluciones se preenfriaban por separado.



30

[0042] Además, en ciertas realizaciones, la etapa (vi) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. La etapa (vi) puede llevarse a cabo con una mezcla que comprende un ácido acuoso y un disolvente orgánico miscible con el ácido acuoso, preferiblemente en el que el disolvente orgánico miscible con el ácido acuoso se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, éteres, poliéteres, sulfonas y sulfóxidos, o con una mezcla que comprende un ácido orgánico acuoso. En la etapa (vi), la persona experta de este modo puede establecer adecuadamente las cantidades de los reactivos utilizados, así como la temperatura y el tiempo de reacción.

35

40

45

[0043] La reacción del compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), o el compuesto de fórmula (VII), respectivamente, a noroximorфона se puede llevar a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente orgánico y un ácido acuoso. Las propiedades del disolvente orgánico permitirán la mezcla con el ácido acuoso y mostrarán alguna mejora de la solubilidad para el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), o el compuesto de fórmula (VII), respectivamente. Los disolventes que tienen estas propiedades son por ejemplo alcoholes, poliéteres, y sulfóxidos. La adición del disolvente a la mezcla de saponificación da lugar sorprendentemente a un rendimiento significativamente mayor de noroximorфона.

50

[0044] En la etapa (vi), se prefiere utilizar una mezcla de un ácido acuoso y un alcohol. El uso de alcohol permite una reducción de la cantidad de ácido necesario en la etapa (vi), que puede ahorrar energía y tiempo, así como reactivos en el tratamiento final posterior de la noroximorфона producida, por ejemplo, durante una neutralización con una base para la obtención de noroximorфона.

55

[0045] Un ácido acuoso es de este modo una mezcla de agua y un ácido, y el ácido de este modo puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido tricloroacético, ácido acético glacial y los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico. También se pueden utilizar mezclas de dos o más ácidos orgánicos y/o inorgánicos, por ejemplo mezclas de ácido clorhídrico o bromhídrico con ácido acético glacial, o mezclas de ácido fórmico con ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc. Se utiliza preferiblemente ácido sulfúrico desde un punto de vista ecológico y económico.

60

[0046] Los alcoholes adecuados en la etapa (vi) son alcoholes con 1 a 20 átomos de carbono, y entre éstos los alcoholes con 1 a 6 átomos de carbono son preferibles. Además son preferibles etanol, propanol y butanol, y el etanol es particularmente preferido como tratamiento final y la producción de noroximorфона puede ser particularmente simplificada y se lleva a cabo a temperatura y coste más bajos.

65

[0047] Con el procedimiento total de la presente invención, incluyendo la nueva etapa de procedimiento (iv), así como las etapas de procedimiento (i), (ii) y (iv), cada una mejorando individualmente el procedimiento, se ha

encontrado sorprendentemente que todas estas mejoras juntas pueden dar lugar a un rendimiento global del 60% o más que se compara favorablemente con el 37% descrito del documento US 5.112.975.

[0048] En la presente invención, se pueden lograr mejoras en la etapa (iv) de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o el compuesto de fórmula (V), respectivamente, al compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), o al compuesto de fórmula (VI), respectivamente; y opcionalmente la etapa (i) de hacer reaccionar morfina de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), o al compuesto de fórmula (III), respectivamente; la etapa (ii) de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), o el compuesto de fórmula (III), respectivamente, al compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o al compuesto de fórmula (IV), respectivamente; y la etapa (vi) de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), o el compuesto de fórmula (VII), respectivamente, a noroximorfona de fórmula (I), respectivamente. Otras condiciones del procedimiento general en cada etapa (iv), y opcionalmente la etapa (i), la etapa (ii) y la etapa (vi), respectivamente, tales como la fijación de las cantidades adecuadas de reactivos y disolventes, condiciones de procedimiento, tales como la temperatura, tiempo de reacción y la presión, y el modo de adición de los reactivos, etc., se pueden ajustar adecuadamente por el experto en la materia en base a sus conocimientos generales del estado de la técnica, por ejemplo, el estado de la técnica ejemplificado anteriormente, es decir, FR 2 515 184, US 5.112.975 y Ninan A.; Sainsbury M. (1992). "An improved synthesis of noroxymorphone", Tetrahedron 48 (11): 6709.

[0049] La etapa (iii) adicional de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o el compuesto de fórmula (IV), respectivamente, al compuesto de fórmula (Va) o (Vb), o al compuesto de fórmula (V), respectivamente, y la etapa (v) de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), o el compuesto de fórmula (VI), respectivamente, al compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), o al compuesto de fórmula (VII), respectivamente, se puede llevar a cabo adecuadamente por el experto en la materia en base a sus conocimientos generales en vista del estado de la técnica, por ejemplo, el estado de la técnica ejemplificado anteriormente, es decir, FR 2 515 184, US 5.112.975 y Ninan A.; Sainsbury M. (1992). "An improved synthesis of noroxymorphone", Tetrahedron 48 (11): 6709. También las etapas generales (i), (ii) y (vi) que no conducen a las mejoras proporcionadas en este documento, así como la etapa general (iv) que no ofrece las mejoras proporcionadas en el presente documento, se pueden llevar a cabo adecuadamente basándose en el estado anterior de la técnica y el conocimiento general de la persona experta.

[0050] La presente invención se describirá ahora en más detalle con referencia a ejemplos específicos. Aunque la invención se describe con referencia a ciertos ejemplos específicos de la misma, es evidente para el experto que la invención no se limita a estos ejemplos específicos.

Ejemplos

El procedimiento analítico usado para la determinación de la pureza y de ensayo y el control de la reacción es el siguiente:

[0051] Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC): columna Gemini C6-Fenil®, tampón fosfato 20 mM (pH 7,72)/acetonitrilo como fase líquida, 220 nm como longitud de onda de detección de UV.

Ejemplo 1

3-O, N-bis-etoxicarbonil-normorfina (compuesto III con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo)):

[0052] Se suspenden morfina (3,0 g) e hidrógenocarbonato de potasio (15 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente, es decir de aproximadamente 20 a 25°C. Se añade cloroforniato de etilo (7,8 ml) y la mezcla resultante se calienta a reflujo hasta que la reacción es completa (típicamente 6 horas). La reacción se inactiva por adición de agua. La fase orgánica, que contiene el 98% del producto deseado tal como se ha demostrado mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), se separa, se lava con dos porciones adicionales de agua y se seca con sulfato de sodio. El disolvente se desplaza mediante una destilación al vacío (40°C, <100 mbar) y el resto se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y heptano produciendo 4 g del compuesto del título (92% del teórico).

Ejemplo 2

3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona (compuesto IV con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo)):

[0053] Se disuelve dimetilsulfóxido (2,5 g) en diclorometano (18 ml). A -80°C, se añaden cloruro de oxalilo (2 g) en diclorometano (7 ml) seguido de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-morfina (4,5 g) en diclorometano 8 ml) a través de la pared del reactor fría (-80°C). La mezcla se envejece durante dos horas. A continuación, se añade trietilamina (4 g) a través de la pared del reactor fría, seguido de un incremento gradual de la temperatura hasta temperatura ambiente. La reacción se extrae varias veces con agua y el disolvente se desplaza mediante vacío dejando 4,4 g del compuesto del título (98% del teórico) con 97% de pureza HPLC.

Ejemplo 3

Acetato de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona dienol (compuesto V con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo), y R² = acetilo):

- 5 **[0054]** Se envejecen acetato de sodio (0,4 g) y 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona (2,0 g) a 90°C en anhídrido de ácido acético (9 ml) hasta la conversión completa (análisis HPLC; duración típica 5,5 h). El exceso de anhídrido de ácido acético se inactiva con agua y la parte principal del disolvente se elimina mediante vacío dejando un residuo líquido de 6 g que contiene 2,3 g (97% del valor teórico tal como se analizó por HPLC) del compuesto del título.

10 Ejemplo 4

3-O,N-bis-etoxicarbonil-14-hidroxinormorfinona (compuesto VI con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo)):

- 15 **[0055]** Se complementa una solución de acetato de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona dienol en ácido acético (4,8 g de ensayo de acetato de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona dienol) con ácido fórmico (hasta 33 g de ácidos están presentes) y agua (4,5 g) a temperatura ambiente. A esta solución, se dosifica una mezcla de ácido fórmico (9 g) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,45 g), que se ha dejado reaccionar durante un tiempo de inducción de 10 minutos, a 0°C en 1,5 horas. La mezcla de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno se forma mejor a temperatura ambiente en un mezclador estático por dosificación de flujo continuo de los dos componentes utilizando un tiempo de residencia de 10 minutos. Después de envejecer la mezcla a 0°C durante 2-3 horas, se utiliza directamente en el Ejemplo 5. Opcionalmente, se le hace un tratamiento final a la mezcla de reacción: La reacción se neutraliza a continuación con hidrógenocarbonato de sodio acuoso y se extrae en diclorometano (400 ml) produciendo 4,3 g del compuesto del título.

25 Ejemplo Comparativo 1

3-O,N-bis-etoxicarbonil-14-hidroxinormorfinona (compuesto VI con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo)):

- 30 **[0056]** Se prepara a temperatura ambiente una solución de acetato de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona dienol (1,0 g) en ácido fórmico (4,5 g) y agua (0,5 g). Se dosifican 0,3 g de peróxido de hidrógeno (30%) a temperatura ambiente en 2 horas. Después de envejecer la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente (20-25°C) se le aplica un tratamiento final. La reacción se neutraliza con hidrógenocarbonato de sodio acuoso y se extrae en diclorometano (80 ml) produciendo 0,18 g del compuesto del título.

35 Ejemplo 5

3-O,N-bis-etoxicarbonil noroximorфона (compuesto VII con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo)):

- 40 **[0057]** La mezcla de reacción del Ejemplo 4 se dosifica sobre una mezcla de 2-propanol (10 ml) y paladio sobre carbón (0,045 g) bajo atmósfera de hidrógeno (10 bar), tal como se describe en el documento EP 2 377 866. Después de la hidrogenación a temperatura ambiente durante la noche, la fase gas se cambia por nitrógeno y el catalizador se separa por filtración. Los disolventes son desplazados en parte mediante vacío y del resto se analizó el contenido del compuesto del título que muestra por HPLC un rendimiento sobre los ejemplos 4 y 5 del 88% del teórico.

45 Ejemplo 6

Noroximorфона (compuesto I):

- 50 **[0058]** El resto del ejemplo 5 se complementa con ácido sulfúrico 6M (24 ml) y etanol (24 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que la HPLC indica el consumo total (> 99%) del material de partida y el producto intermedio (N-etoxicarbonil noroximorфона) que tarda típicamente 1 día. La mezcla de reacción se enfría y se neutraliza con amoníaco a un pH de 9. Los sólidos se aíslan mediante filtración por succión y se secan, obteniéndose 2,2 g del compuesto del título (73% del teórico basado en la entrada de acetato de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfinona dienol) con 94% de pureza según HPLC.

Ejemplo 7

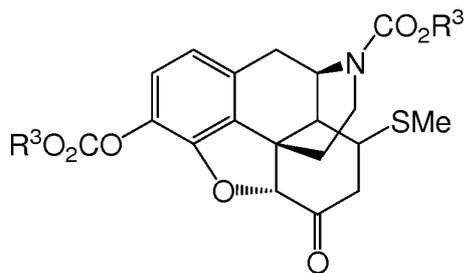
3-O,N-bis-etoxicarbonil noroximorфона (compuesto VII con R¹ = etoxicarbonilo (respectivamente R³ = etilo)):

- 60 **[0059]** La 3-O,N-bis-etoxicarbonil-14-hidroxinormorfinona (4,7 g) aislada se disuelve en 2-propanol (100 ml). Se lleva a cabo la hidrogenación utilizando paladio sobre carbón vegetal (0,25 g) a temperatura ambiente durante la noche a una presión de hidrógeno de 3 bar. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina dejando 4,7 g del compuesto del título con 93% de pureza.

65 Ejemplo Comparativo 8

Oxidación de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfina (compuesto III con $R^1 = \text{etoxicarbonilo}$ (respectivamente $R^3 = \text{etilo}$)) sin enfriamiento previo de las soluciones (oxidación de Swern):

5 **[0060]** Se disuelve dimetilsulfóxido (17 g) en diclorometano (115 ml). A -80°C se añaden directamente a la solución de reacción cloruro de oxalilo (14 g) en diclorometano (40 ml) seguido de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-morfina (30 g) en diclorometano 60 ml). La mezcla se envejece durante dos horas. A continuación, se añade trietilamina (27 g) seguido por el aumento gradual de la temperatura hasta temperatura ambiente. La reacción se extrae varias veces con agua y el disolvente se desplaza mediante vacío dejando 28 g de una mezcla del compuesto III (85%) y el
10 compuesto VIII (13%) con ($R^1 = \text{etilo}$ para ambos productos). El análisis por cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC MS: modo positivo ESI, columna Gemini C6-Phenyl®, tampón de amonio 10 mM (pH 8,5)/acetonitrilo como fase líquida) del producto confirma la estructura del compuesto VIII.



(VIII)

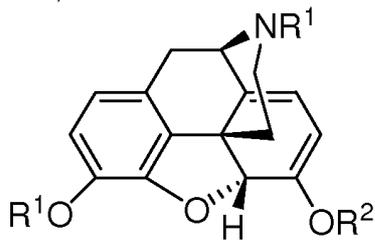
Ejemplo 9

3-O, N-bis-etoxicarbonil-14-hidroxinormorfina (compuesto VI con $R^1 = \text{etoxicarbonilo}$ (respectivamente $R^3 = \text{etilo}$):

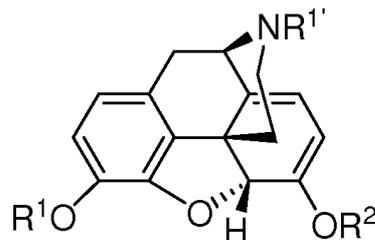
30 **[0061]** Se prepara a temperatura ambiente una primera solución de acetato de 3-O,N-bis-etoxicarbonil-normorfina dienol (1,0 g) en ácido fórmico (2,5 g) y agua (0,5 g). Una segunda solución de 0,3 g de peróxido de hidrógeno (30%) en ácido fórmico (2,0 g) se agita durante 10 minutos y después se añade a la primera solución a temperatura ambiente en 2 horas. Después de envejecer la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente ($20-25^\circ\text{C}$), se hace
35 un tratamiento final. La reacción se neutraliza con hidrógenocarbonato de sodio acuoso y se extrae en diclorometano (80 ml) produciendo 0,33 g del compuesto del título.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir noroximorfona a partir de morfina, en el que la morfina se hace reaccionar a un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), en las que R^1 y $R^{1'}$ son independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo carboniloxiarilo sustituido o no sustituido o un grupo carboniloxialquilarilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo sililo de fórmula $Si(R^4)_3$, en la que los grupos R^4 pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno de los grupos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo sustituidos o no sustituidos, respectivamente, y en las que R^2 es un grupo acilo alifático o aromático sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono,

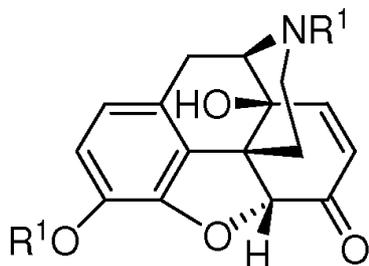


(Va)

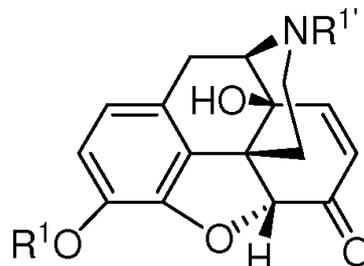


(Vb)

en el que el compuesto de fórmula (Va) o (Vb) se hace reaccionar a un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), respectivamente, y el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) se hace reaccionar a continuación a noroximorfona;



(VIa)



(VIb)

en el que la reacción del compuesto de fórmula (Va) o (Vb) al compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico, en el que el ácido orgánico y el peróxido de hidrógeno se mezclan y se dejan reaccionar durante un tiempo de inducción definido antes de la adición al compuesto de fórmula (Va) o (Vb), comprendiendo el procedimiento para la producción de noroximorfona las siguientes etapas adicionales:

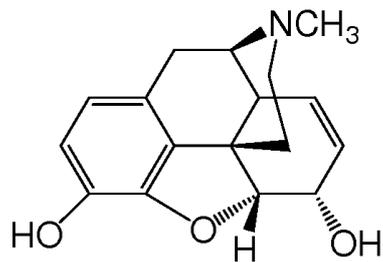
(i) hacer reaccionar la morfina de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb), en las que R^1 y $R^{1'}$ son independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono o un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo alquenilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o un grupo carboniloxialquilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo carboniloxiarilo sustituido o no sustituido o un grupo carboniloxialquilarilo sustituido o no sustituido con 1 a 20 átomos de carbono en el residuo alquilo, o un grupo sililo de fórmula $Si(R^4)_3$, en el que los grupos R^4 pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan cada uno entre grupos alquilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos fenilo no sustituidos o sustituidos, respectivamente;

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) a un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), respectivamente;

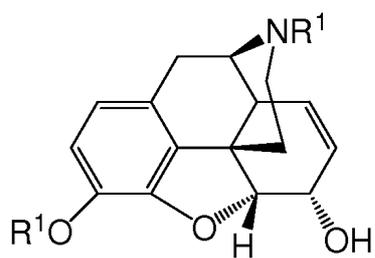
(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) a un compuesto de fórmula (Va) o (Vb), respectivamente;

(v) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIa) o (VIb) a un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), respectivamente; y

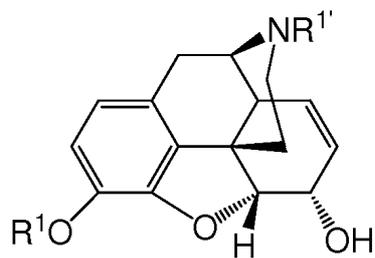
(vi) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) a noroximorfona de fórmula (I), respectivamente,



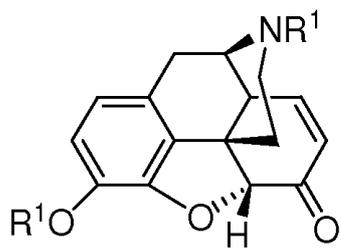
(II)



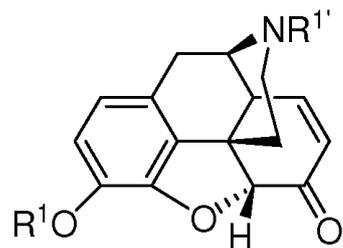
(IIIa)



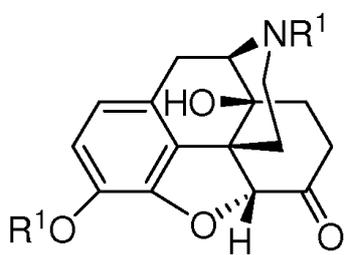
(IIIb)



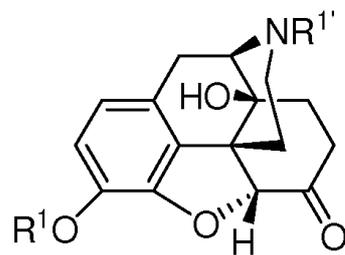
(IVa)



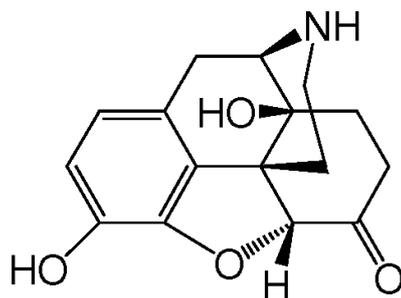
(IVb)



(VIIa)



(VIIb)



(I)

en el que la etapa (ii) se lleva a cabo usando una oxidación de Swern con soluciones preenfriadas.

2. Procedimiento para producir noroximorfone, según la reivindicación 1, en el que la mezcla y la reacción del peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico se llevan a cabo en un recipiente separado.

3. Procedimiento para producir noroximorfone, según la reivindicación 1, en el que la mezcla y la reacción del peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico se llevan a cabo mediante la dosificación dos flujos a través de un mezclador, preferiblemente en un dispositivo de flujo continuo.

4. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el ácido orgánico es ácido fórmico o ácido acético, preferiblemente ácido fórmico.

5. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el tiempo de inducción es de entre 1 minuto y 1 hora.

6. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una parte del ácido orgánico se añade al compuesto de fórmula (Va) o (Vb) antes de la adición de la mezcla de peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico restante.

7. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la mezcla y reacción de peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico se llevan a cabo a una temperatura entre -20°C y 40°C , preferiblemente a temperatura ambiente.

8. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se añade la mezcla reaccionada de peróxido de hidrógeno y el ácido orgánico al compuesto de fórmula (Va) o (Vb) durante un tiempo de 1 minuto a 3 horas a una temperatura entre -40°C y 40°C , preferiblemente entre -20°C y 20°C , más preferiblemente a aproximadamente 0°C .

9. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que después de la reacción del compuesto de fórmula (Va) o (Vb) al compuesto de fórmula (VIa) o (VIb), se lleva a cabo una etapa de envejecimiento (iv-a) durante 1 a 5 horas a una temperatura entre -40°C y 40°C , preferiblemente entre -20°C y 20°C , más preferiblemente a aproximadamente 0°C y opcionalmente posteriormente a la mezcla obtenida se le hace un tratamiento final.

10. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa (i) se lleva a cabo en ausencia de un disolvente altamente tóxico.

11. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las soluciones preenfriadas en la etapa (ii) se enfrían hasta una temperatura entre -100°C y 0°C , preferiblemente entre -90°C y -20°C y/o se añaden a través de una pared del reactor fría que se enfría hasta una temperatura entre -100°C y 0°C o a través de un dispositivo de enfriamiento separado, se enfría preferiblemente hasta una temperatura entre -90°C y 20°C .

12. Procedimiento para producir noroximorfone, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la etapa (vi) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.

13. Procedimiento para producir noroximorfone, según la reivindicación 12, en el que la etapa (vi) se lleva a cabo con una mezcla que comprende un ácido acuoso y un disolvente orgánico miscible con el ácido acuoso, preferiblemente en el que el disolvente orgánico miscible con el ácido acuoso se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, éteres, poliéteres, sulfonas y sulfóxidos o con una mezcla que comprende un ácido orgánico acuoso.