



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2328900 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 489/08 (2006.01)
B01J 23/42 (2006.01)
C07D 489/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.12.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.28
(86)	Europeisk søknadsnr	09806216.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.06.08
(30)	Prioritet	2008.08.11, US, 188574 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Tasmanian Alkaloids Pty. Ltd., 160 Birralea Road, Westbury, TAS 7303, Australia
(72)	Oppfinner	BAILEY, Timothy S., 5 Canopus Drive, Blackstone Heights Tasmania 7259, Australia REZAIE, Robert, No 30 legges Crescent, Prospect Tas 7250, Australia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av morfinan-6-alfa-OLS**

(56) Anførte publikasjoner
US-A- 3 830 819 B1
WO-A1-2008/137672 B1
WO-A1-2010/121369 B1
GOTO, K. ET AL.: '(+)-Dihydrocodein und (+) Dihydromorphin aus Sinomenin.' JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE. vol. 547, 1941, pages 194 - 200, XP002607494
GOTO, K.: 'Formation of (+) Dihydrocodeine and (+)Dihydromorphine from Sinomenine.' PROCEEDINGS OF THE IMPERIAL ACADEMY (TOKYO). vol. 16, 1940, pages 403 - 4, XP008144789
UWAI K ET AL: "Synthesis and receptor-binding studies of derivatives of the opioid antagonist naltrexone", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 12, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 417-421, XP002488979, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2003.10.039

Beskrivelse

Område for oppfinnelsen

[0001] Denne oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av morfinan-6 α -OLS stereospesifikt, og i høyt kjemisk utbytte ved katalytisk hydrogenering av de tilsvarende morfinan-6-oner under alkaliske betingelser.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Morfinan-6 α -OLS, inkludert slike forbindelser som dihydrokodein, oksymorfol, oksycodol og nalbufin er viktige morfinderivater på grunn av deres oppførsel som potente analgetika eller antagonister. Enkelte tidligere synteseveier for fremstilling av disse forbindelser inkluderer;

- fra kodein eller morfin, hvor 6 α -stereokjemien til 6-hydroksymorfinan allerede ble fastsatt fra stereo-kjemien til det naturlige produktet (se f.eks. US 6887999 for hydrogenering av kodein til dihydrokodein),
- Reduksjon av 7,8-didehydroderivater morfinan-6-oner ved hjelp av metall-hydrid reduksjonsmidler (for eksempel natrium-borhydrid, litium-tri-sek-butyl-borhydrid) etterfulgt av hydrogenering for å gi den rene 6 α -isomeren av den tilsvarende morfinan-6-ol. (Sargent et al., "Hydroxylated codeine derivatives", Journal of Organic Chemistry, 23, 1247 - 1251, (1958), and A.C. Currie et al., J. Chem. Soc., 1960, 773.) Denne strategien ble også benyttet for å omdanne 14-hydroksynormorfinones fortrinnsvis til 6 α -epimeren av den tilsvarende 14-hydroksidihydromorfin (fortrinnsvis N-O³-bis(etoksykarbonyl)-14-hydroksynormorfinon til N-O³-bis(etoksykarbonyl)-14-hydroksidihydromorfin; Kavka, "Preparation of nalbuphine having low levels of β -epimer", US 5756745). Likeledes omdannet Cheng et al. metoksymetyl-beskyttede naloxon til den tilsvarende 6- α epimer ved anvendelse av kalium- og natrium-tri-sek-butylborhydrid (henholdsvis Na og K-selectrid), natrium trietylborohydrid og natriumtriacetoksyborhydrid i høyt kjemisk utbytte og > 99% selektivitet for α -epimeren (Stereoselektiv reduksjon av en morfinone, WO 2007/121114). US Patent Nr. 5,208,338 og 5,336,483 beskriver fremstilling av radiomerket N-Substituert-6-jod-3, 14-dihydroksy-4,5- α -epoksymorfinans (skjema 4) som omfatter selektiv reduksjon av 6-karbonyl-gruppen ved hjelp K-selectrid, som er spesifikt beskrevet for syntesen av 6 α -naltrexol fra naltrexon. TLC-målinger viste fravær av den epimeriske 6 β -isomeren.
- I motsetning til dette fremmet reduksjon av oksymorfon (morfinan-6-on mettet i 7,8-stilling) ved hjelp av natriumborhydrid dannelsen av 6 α morfinan-6-ol forurenset med betydelige mengder av 6 β isomeren. (Burke and Rice., "Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 11. Synthesis of 17-methyl-and 17-cyclopropylmethyl- 3,14-dihydroxy-4,5 α -epoxy-6 β -fluoromorphinans (FOXY and CYCLOFOXY) as models of opioid ligands suitable for positron emission transaxial tomography." Heterocycles, 23, 1985, 99 - 106.)
- Likeledes fører litiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid reduksjon av 8,14-dihydroksidihydrocodeinone (oksykodon) til epimerisk dihydroksidihydrocodeines (oksycodols) (Sargent et al., "Hydroxylated codeine derivatives", Journal of Organic Chemistry, 23, 1247 - 1251, (1958)).
- Likeledes gav reduksjon av naltrexon enten med natriumborhydrid i tetrahydrofuran eller litium tri-sek-butylborhydrid i tetrahydrofuran ved -78 °C 6 α -naltrexol forurenset med spor av 6 β epimeren. (Brine et al., "Ring C conformation of 6 β -naltrexol and 6 α -

naltrexol. Evidence from Proton and Carbon-13 nuclear magnetic resonance." Journal of Organic Chemistry, 41, (1976) 3445 – 3448).

- I annen litteratur er det rapport om reduksjon av naltrekson til 6 α -naltrexol, f.eks. L.D. Olsen et al. J. Med. Chem., 1990, 33, 737-741 eller reduksjonen av 3-*O-tert*-butyldimetylsilyl beskyttet naltrexon til den tilsvarende alfa-isomeren (GA Brine et al. J. Org. Chem., 1976, 41 (21), 3445-3448) ved anvendelse av *L*-Selectride i THF ved -78 °C. Spor av beta-isomeren dannet under reduksjonen ble fjernet ved kromatografi eller rekrySTALLISERING.

[0003] De viktigste ulempene med de tidligere nevnte fremgangsmåter fra litteraturen er lave selektiviteter av reduksjonene (dannelse av 5-10% beta-isomer) som resulterer i en omstendelig fremgangsmåte for fjerning av forurensningene. En slik fjerning krever enten flere rekrySTALLISERINGER som gir et uakseptabelt tap av utbytte eller en rensing ved kolonnekromatografi, som ikke er en kommersielt anvendbar fremgangsmåte. Ved utarbeidelsen av 6 α -naltrexol fra naltrekson, ble *L*-selectride anvendt som reduksjonsmiddel ved meget lave temperaturer på -78 °C, eller så ble 3-*O-tert*-butyldimetylsilyl-beskyttede naltrexon anvendt, noe som gjør prosessen mer komplisert og kostbar på grunn av behovet for spesielt kjøleutstyr og/eller kostbare beskyttelsesgrupper.

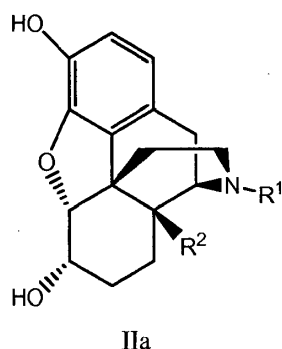
[0004] I motsetning til metall-hydrid reduksjonsmidler som tradisjonelt anvendes for reduksjon av ketoner til alkoholer, krever ikke hydrogenering meget lave temperaturer, eller forutgående beskyttelse av 3-hydroksy-gruppen, etterfulgt av avbeskyttelse til den ønskede 3-hydroksy-6 α - morfinol og er operativt enklere og har lite eller intet avfall under behandlingen. Noen eksempler finnes for hydrogenering av ketongruppen av morfinan-6-oner.

- Hydrogenering av dihydrohydroksycodeinone (også kjent som oksykodon) i 10% vandig eddiksyre som oppløsningsmiddel og platinaoksid som katalysator ga en blanding av 6 α - og 6 β -epimers av oksycodol med 6 α -epimeren, som er hovedproduktet (Lutz R.E., and Small L., "Reduction studies in the morphine series. X. Hydroxycodeinone." Journal of Organic Chemistry, 4, 220 - 233, (1939)). I denne oppløsningsmiddelblanding var reaksjonen tydelig ikke stereoselektiv.
- Det er kun ett eksempel på hydrogenering av et morfinan-6-on til et morfinan-6-ol. Hydrocodone ble hydrogenert i etanol som løsemiddel ved anvendelse av platinaoksid som katalysator (Grew and Powles, "Manufacture of 1-Dihydrocodeine" US 3830819). Den epimere renhet til morfin-6-ol-produktet ble ikke nevnt i dette eksempel.

[0005] Det er fortsatt et behov for en effektiv stereoselektiv og miljøvennlig vei til den rene 6 α -epimeren av morfinan-6-oler, spesielt 14-hydroksymorfinan-6-oler. I økende grad anvendes morfinan-6-oner og 14-hydroksymorfinan-6-oner som mellomprodukter i syntesen av de tilsvarende morfinan-6-oler fordi de er praktisk tilgjengelige og med høyt utbytte fra opiat råstoffene tebain og oripavine, som begge ble kommersielt tilgjengelige i store mengder kun relativt nylig.

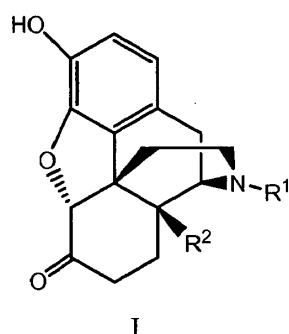
OPPSUMERING AV OPPFINNELSEN

[0006] I ett aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av morfinan-6 α -ol med formel (IIa)

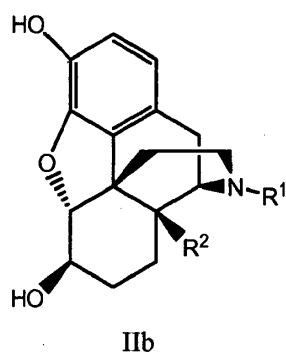


og farmasøytisk akseptable salter derav,

5 omfattende hydrogenering av en morfinan-6-on-forbindelse med formel (I)



10 i et vandig løsningsmiddel og en vannoppløselig base hvori det vandige løsningsmiddel er valgt fra gruppen bestående av vann og en blanding av vann og et vannblandbart ko-oppløsningsmiddel i nærvær av en katalysator, kjennetegnet ved at katalysatoren er platina eller platinaoksid ved en pH på mellom omtrent 11 og omtrent 14, mer foretrukket mellom omtrent 12,0 og omtrent 13,5 for å tilveiebringe forbindelsen med formel (IIa) som har mindre enn 1 % av en morfinan-6β-ol forbindelse med formel (IIb)



15 hvori

R¹ er valgt fra hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₆ sykloalkyl C₁- C₁₀ alkyl, -C(O)-C₁-C₁₀ alkyl eller -C(O)-OC₁-C₁₀ alkyl, og

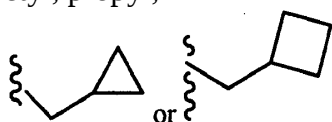
R² er valgt fra H, OR³ eller OC(O)R³ hvor R³ er valgt fra hydrogen eller C₁-C₁₀ alkyl.

20 **[0007]** En utførelse av foreliggende oppfinnelse omfatter en fremgangsmåte hvor katalysatoren er platina, fortrinnsvis, platinaoksid.

[0008] En annen utførelsesform av oppfinnelsen er en fremgangsmåte hvori R¹ er valgt fra H,

25 **[0009]** C₁- C₆ alkyl, eller C₃-C₆ sykloalkyl C₁- C₆ alkyl. Helst er R¹ valgt fra hydrogen, metyl,

etyl, propyl,



[0010] Illustrerende for oppfinnelsen er fremgangsmåten hvor mengden av morfinan-6 β -ol forbindelsen med formel (IIb) er mindre enn 0,5 %, fortrinnsvis mindre enn 0,20 %, mer foretrukket, mindre enn 0,10 % og mest foretrukket mindre enn 0,05 %.

[0011] Eksemplifisering av oppfinnelsen er prosessen hvor forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av hydromorfon, oksymorfon, norhydromorfon, noroksymorfon, naltrekson og nalbufone.

[0012] Illustrerende for oppfinnelsen er prosessen hvor forbindelsen med formel (IIa) er valgt fra gruppen bestående av 6 α -7,8-dihydromorfin, 6 α -oksymorfol, 6 α -norhydromorfol, 6 α -noroksymorfol, 6 α -naltrexol og 6 α -nalbufin. I en foretrukket utførelse er forbindelsen med formel (IIa) 6 α -noroksymorfol eller 6 α -nalbufin, mest foretrukket, 6 α -nalbufin.

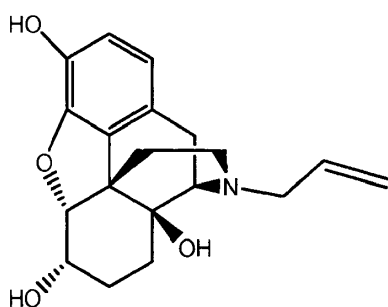
[0013] For ytterligere å eksemplifisere oppfinnelsen er en fremgangsmåte tilveiebrakt hvor hydrogeneringen utføres med en hydrogen-donor valgt fra gruppen bestående av hydrogen, maursyre, natrium-hypo-fosfitt, og kombinasjoner derav. Fortrinnsvis er hydrogen-donoren hydrogengass.

[0014] En illustrasjon av oppfinnelsen er en fremgangsmåte hvori det vandige løsningsmiddel er vann eller vann blandet med et vann-blandbart ko-oppløsningsmiddel valgt fra en C₁ til C₄ alkohol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon eller tetrahydrofuran. Fortrinnsvis er den vandige væske vann eller vann blandet med et C₁ til C₄ alkohol, mest foretrukket er det vandige oppløsningsmiddel vann eller vann blandet med 2-propanol.

[0015] En annen illustrasjon av oppfinnelsen er en fremgangsmåte hvori den vannoppløselige basen er valgt fra natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid, eller ammoniumhydroksid. Fortrinnsvis er basen valgt fra natriumhydroksid eller kaliumhydroksid.

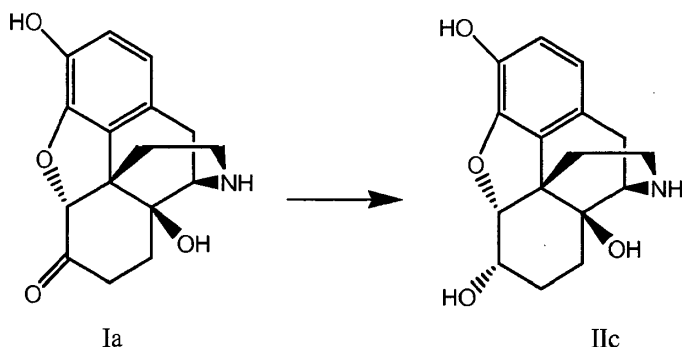
[0016] Et annet eksempel på oppfinnelsen er fremgangsmåte hvor forbindelsen med formel (IIa) er 6 α -noroksymorfol som videre omfatter trinnet med omsetning av 6 α -noroksymorfol med 3-brom-1-propen for å gi 6 α -naloxol. Denne fremgangsmåte for fremstilling av 6 α -naloxol kan videre omfatte det trinn med isolering av 6 α -naloxol.

[0017] Det er også beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling 6 α -naloxol med formel III

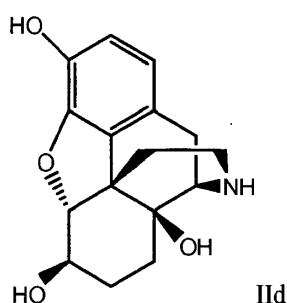


III

og farmasøytisk akseptable salter derav,
omfattende hydrogenering av en forbindelse av formel (Ia)



i et vandig løsningsmiddel og en vannoppløselig base hvori det vandige løsningsmiddel er valgt fra gruppen bestående av vann og en blanding av vann og et vannblandbart ko-oppløsningsmiddel i nærvær av en katalysator ved en pH mellom omtrent 8,5 og omtrent 14 (fortrinnsvis mellom omtrent 11 og omtrent 14, mer foretrukket mellom omtrent 12,0 og omtrent 13,5) for å gi en forbindelse med formel (IIc) som har mindre enn 1 % (fortrinnsvis mindre enn 0,5 %, mer foretrukket, mindre enn 0,20 %, fremdeles mer foretrukket, mindre enn 0,10 % og mest foretrukket mindre enn 0,05 %) av en morfinan-6 β -ol forbindelse med formel (IId)



og omsetning av forbindelsen IIc med 3-brom-1-propen for å gi 6 α -naloxol med formel III.

[0018] Et annet eksempel på oppfinnelsen er fremgangsmåten for fremstilling av 6 α -naloxol kjennetegnet ved at katalysatoren er platina. Fortrinnsvis er katalysatoren platinaoksid.

[0019] En illustrasjon av oppfinnelsen er fremgangsmåte for fremstilling av 6 α -naloxol kjennetegnet ved at hydrogeneringen utføres med en hydrogendonor valgt fra gruppen bestående av hydrogen, maursyre, natrium-hypo-fosfitt, og kombinasjoner derav. Fortrinnsvis er hydrogen-donoren hydrogengass.

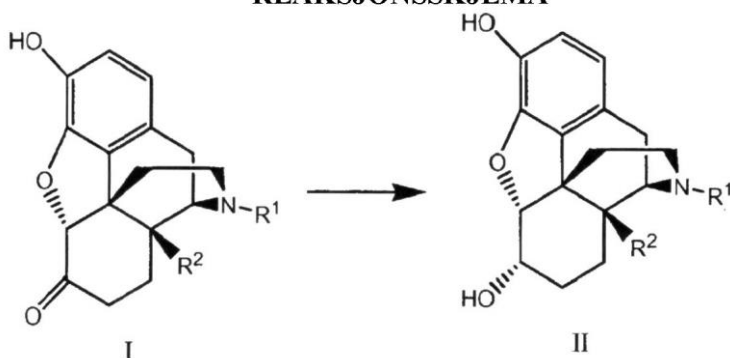
[0020] Et eksempel på oppfinnelsen er fremgangsmåten for fremstilling av 6 α -naloxol hvori det vandige løsningsmiddel er vann eller vann blandet med et vannblandbart ko-oppløsningsmiddel valgt fra en C₁ til C₄ alkohol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon eller tetrahydrofuran. Fortrinnsvis er den vandige væske vann eller blandet med et C₁ til C₄ alkohol, mest foretrukket, er det vandige oppløsningsmiddel vann eller vann blandet med 2-propanol.

[0021] Et annet eksempel på oppfinnelsen er fremgangsmåten for fremstilling av 6 α -naloxol kjennetegnet ved at den vannløselige base er valgt fra natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid, eller ammoniumhydroksid. Fortrinnsvis er den vannløselige base valgt fra natriumhydroksid eller kaliumhydroksid.

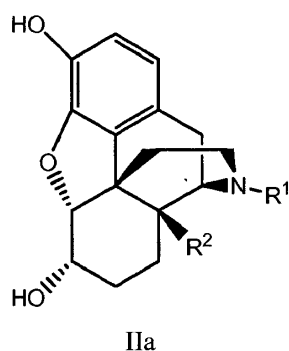
DETALJERT BESKRIVELSE AV UTFØRELSESFORMER AV OPPFINNELSEN

[0022] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for omdannelse av en morfinan-6-on til en morfinan-6-ol, kjennetegnet ved at 6α -epimeren av morfinan-6-ol fremstilles med bare meget liten mengde av 6β -epimeren til stede som en urenhet som vist i Skjema 1 hvor R^1 og R^2 er som definert heri.

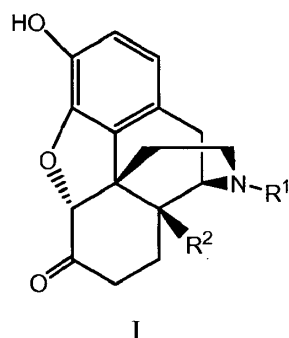
REAKSJONSSKJEMA



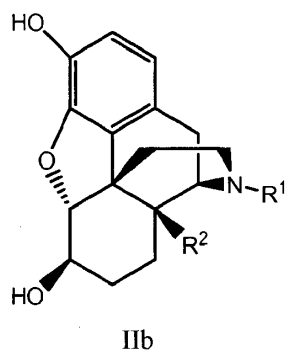
[0023] Således er foreliggende oppfinnelse rettet mot en fremgangsmåte for fremstilling av et morfinan- 6α -ol med formel (IIa)



og farmasøytisk akseptable salter derav, omfattende hydrogenering av et morfinan-6-on-forbindelse med formel (I)



i et vandig løsningsmiddel og en vannoppløselig base hvori det vandige løsningsmiddel er valgt fra gruppen bestående av vann og en blanding av vann og et vannblandbart ko-oppløsningsmiddel i nærvær av en katalysator, kjennetegnet ved at katalysatoren er platina eller platinaoksid med en pH mellom ca 11 og ca 14, for å gi forbindelsen med formel (IIa) som har mindre enn 1 % av en morfinan- 6β -ol forbindelse med formel (IIb)

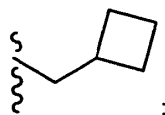


hvor

R^1 er valgt fra hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_3 - C_6 sykloalkyl C_1 - C_{10} alkyl (f. eks, syklopropylmetyl, syklobutylmetyl), $-C(O)-C_1$ - C_{10} alkyl eller $-C(O)-OC_1$ - C_{10} alkyl; fortrinnsvis er R^1 valgt fra hydrogen, metyl,



eller



og

R^2 er valgt fra H, OR^3 eller $OC(O)R^3$ hvor R^3 er valgt fra hydrogen eller C_1 - C_{10} alkyl.

[0024] I henhold til foreliggende oppfinnelse kan omdannelsen av et morfinan-6-on til et morfinan-6-ol oppnås på mange måter. Morfinan-6-on, spesielt 3-hydroksymorfinan-6-oner kan oppløses i vandige baser ved temperaturer fra omtrent 0 til omtrent 100 °C. Det valgte løsningsmiddel er valgfrihet vann, enten alene eller blandet med et hvilket som helst vannblandbart koopløsningsmiddel som er inert for hydrogenering og fremgår klart for en fagman på området. Eksempler på vannblandbare koopløsningsmidler som kan anvendes i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til, C_1 til C_4 alkoholer, dimetylformamid (DMF), dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, og tetrahydrofuran, mens den foretrukne koopløsningsmiddel er en C_1 til C_4 alkohol, mest foretrukket 2-propanol.

[0025] Basen kan velges fra gruppe 1 metall (litium, natrium, kalium, cesium) hydroksider eller ammoniumhydroksid, fortrinnsvis natriumhydroksid eller kaliumhydroksid. PH-verdien i reaksjonsblandingen kan holdes ved pH fra omtrent 8,5 til omtrent 14. I en foretrukket utførelsesform holdes pH-verdien på en pH mellom omtrent 11 og omtrent 14, foretrukket mellom omtrent 12,0 og omtrent 13,5, mer foretrukket mellom omtrent 12,5 og omtrent 13,5.

[0026] Egnede hydrogenerings reagenser er godt kjent for fagfolk på området, og omfatter typisk en hydrogeneringskatalysator og enten hydrogen eller et hydrogenoverførings reagens såsom natriumhypofosfitt. Foretrukne hydrogeneringskatalysatorer er metallkatalysatorer slik som nikkel, palladium, rhodium eller platina enten alene eller dispergert på en bærer slik som karbon eller bariumsulfat. Den foretrukne katalysatoren er ustøttet platinaoksid med et vekt/vekt (w/w) forhold i forhold til 3-hydroksymorfinan-6-on fra omtrent 0,01 % til omtrent 10 %, fortrinnsvis omtrent 1 % vekt/vekt. I en foretrukket utførelse føres hydrogen gjennom blandingen med omtrent 5 psi (80 kPa) eller mer. Hydrogeneringen blir utført ved en temperatur fra omtrent 0 til omtrent 100 °C, fortrinnsvis omgivelsestemperatur (25 °C).

Temperaturen bør være tilstrekkelig til å oppløse de faste stoffer i blandingen, og dermed gi en løsning. Blandingen ble eksponert for hydrogeneringsreagensene i minst omtrent en time og opp til ca 24 timer, fortrinnsvis fra omkring 3 til omkring 10 timer.

[0027] Etter fullføring kan hydrogeneringskatalysatorer fjernes ved filtrering. Dersom edelmetallkatalysatorer benyttes i hydrogeneringstrinnet, er det mulig at uakseptable nivåer av metaller forblir i det endelige produkt (Det er ønskelig at nivået av tungmetallene i sluttproduktet er < 20 ppm). I en utførelse av den foreliggende oppfinnelse utsettes oppløsningen av morfinan-6 α -ol for en ytterligere prosess der blandingen utsettes for en behandling av aktivt kull. Det er egnet at blandingen omrøres med aktivert karbon fra ca 15 minutter til ca 5 timer fra omgivelsestemperatur til omtrent 100 °C, fortrinnsvis ved omtrent 50 til omtrent 70 °C. Den varme blanding blir så filtrert for å fjerne karbonet. pH justeres fra omtrent 8,0 til omtrent 10, fortrinnsvis fra omtrent 8,5 til omtrent 10, mer foretrukket til omtrent 10, og avkjøling av blandingen for å krystallisere produktet. Produktet samles deretter ved filtrering. Hensiktsmessig er vektforholdet av morfinan-6 α -ol og aktivt karbon fra omtrent 1:1 til omtrent 40:1, foretrukket fra omtrent 10:1 til omtrent 20:1.

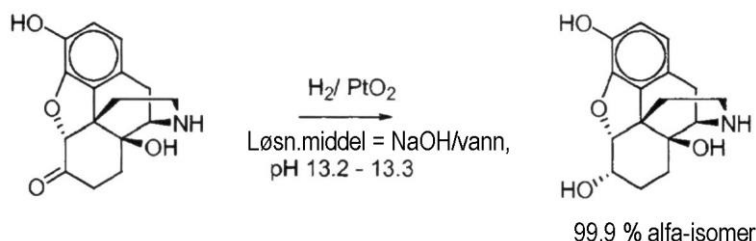
[0028] Oppfinnerne av denne nye fremgangsmåten fant at platinaoksid katalyserte hydrogeneringene av morfinan-6-oner, særlig 14-hydroksy-morfinan-6-oner, som ga rene 6 α -epimerer av den tilsvarende morfinan-6-ol når et hovedsakelig vandig oppløsningsmiddel med en vannoppløselig base ble anvendt. Bruk av vandig base er særlig foretrukket for 3-hydroksymorfinan-6-on-serien, ettersom de fenoliske morfinaner er lett oppløselige i vandig base. Videre er justering av pH i hydrogeneringsblanding til 12,0 - 13,5 foretrukket for reaksjonshastigheten og selektiviteten til hydrogeneringen for å gi α -epimeren.

[0029] Den resulterende morfinan-6 α -ol har svært lave nivåer (< 1,0 %) av det 6 β -epimeren og er foretrukket inkorporert i farmasøytiske produkter.

[0030] Forbindelser med formel (II) hvor R¹ er hydrogen, kan videre derivatiseres av en vanlig fagperson på området ved anvendelse av kjente metoder. For eksempel kan slike forbindelser med formel (IIa) hvori R¹ er hydrogen (f.eks. 6 α -noroksymorfol) bli omsettes med C₃-C₁₀ alkenylhalogenider (f. eks, 3-brom-1-propen) for å gi forbindelser med formel (II) hvor R¹ er C₃-C₁₀ alkenyl (f.eks. propenyl) som 6 α -naloxol. Likeledes kan 6 α -noroksymorfol omsettes med C₁-C₁₀ alkylhalogenider slik som metylbromid, eller med C₃-C₆ sykloalkyl C₁-C₁₀ alkylhalogenider slik som syklopropylmetylbromid og syklobutylmetylbromid for å gi alternative prosesser for fremstilling av forbindelser som for eksempel hhv. 6 (α)-oksymorfol, 6 α -naltrexol og 6 α -nalbufin.

[0031] Mer spesielt kan 6 α -Naloxol fremstilles fra 6 α -Noroksymorfol ved oppvarming av 6 α -noroksymorfol (fremstilt som vist i eksempel 1) med 1,0 - 1,5 ekvivalenter av 3-brom-1-propen og 1,0 - 1,5 ekvivalenter av natriumhydrogenkarbonat i enten dimetylformamid eller N-metylpyrrolidinon som oppløsningsmiddel ved 45 - 90 °C i 2-24 timer. Det urene produkt ble isolert ved tilsetning av vann, justering av pH til 8,5 til 9,0 med ammoniakk og filtrering. Det urene produkt kan renses ved rekrystallisasjon for å gi 6 α -Naloxol.

[0032] De følgende eksempler er angitt for å hjelpe til med forståelsen av oppfinnelsen, og er ikke ment, og bør ikke tolkes som begrensende på noen måte av foreliggende oppfinnelse som er angitt i kravene som følger deretter.

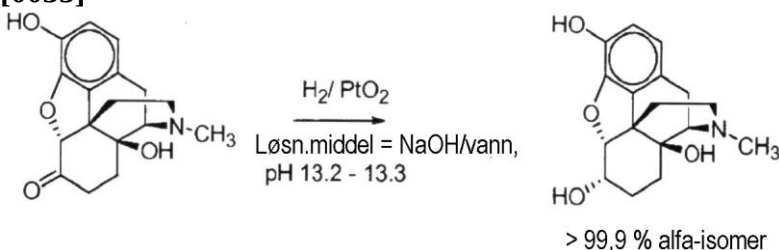
EKSEMPEL 1**Konversjon av Noroksymorfon til Noroksymorfol (14-Hydroksidihydronormorfin)****[0033]**

5

[0034] Noroksymorfon (5 g) ble suspendert i vann (75 ml). PH ble justert til 13,3 med vandig oppløsning av NaOH (40 % vekt/volum (w/v)). Oppløsningen ble oppvarmet til ~ 50 °C og hensatt under omrøring til fullstendig oppløsning ble observert. Til denne oppløsningen ble det tilsatt Adams katalysator (PTO₂, 50 mg), og blandingen ble hydrogenert ved 40 psi ved romtemperatur i 3,5 timer med en omrøringshastighet på 1200 rpm. Katalysatoren ble deretter fjernet med 5 ml vann skylling. PH ble justert til 9,1 med iseddik og den resulterende suspensjonen ble hensatt i 1 time. Suspensjonen ble filtrert med et lite volum av vannskylling. Det faste stoffet ble tørket ved 60 °C under vakuum i 5 timer (3,80 g, 76 % utbytte etter vekt, totalt utbytte/avkastning ble anslått til å være ca 90 % under hensyntagen til alikvoter tatt for prøvetaking og materialet tapt til moderluten). Det isolerte faste stoff ble karakterisert til å være 6 (α)-noroksymorfol (14-hydroksidihydronormorfin). Nivået av β-isomeren var 0,12 % ved HPLC-analyse (eksempel 9, metode A).

10

15

EKSEMPEL 2**Omdanning av oksymorfon til oksymorfol (14-hydroksidihydromorfin)****[0035]**

20

[0036] Oksymorfon (5 g, analyse = 84,7 %) ble suspendert i vann (200 ml). PH ble justert til 13,2 med vandig oppløsning av NaOH (40 % vekt/volum). Oppløsningen ble oppvarmet til ~ 50 °C og hensatt under omrøring til fullstendig oppløsning ble observert. Til denne oppløsningen ble det tilsatt Adams katalysator (PTO₂, 50 mg), og blandingen ble hydrogenert ved 40 psi ved romtemperatur i 9 timer med en omrøringshastighet på 1200 rpm. Katalysatoren ble deretter fjernet med 5 ml vann skylling. PH ble justert til 9,1 med iseddik. Ingen utfelling ble observert. Oppløsningen ble deretter konsentrert *in vacuo* ved 65 °C til et volum på ca 75 ml. Den resulterende suspensjon ble avkjølt til romtemperatur, hensatt i 1 time og filtrert med 5 ml vann skylling. Det faste stoffet ble tørket ved 60 °C under vakuum i 4 timer (3,45 g, 82 % utbytte beregnet med hensyn til vekt). Det faste stoffet ble karakterisert til

25

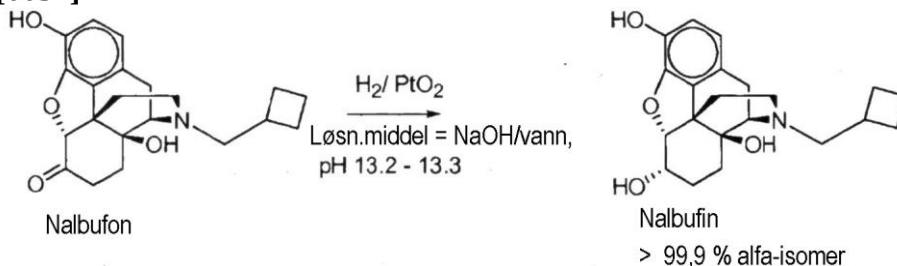
30

å være 6 (α)-oksymorfol (14-hydroksidihydromorfin). β -isomerer var på 0,02% ved hjelp av HPLC-analyse (eksempel 9, metode A).

EKSEMPEL 3

Omdanning av Nalbufon til Nalbufin

5 [0037]



[0038] En 500 ml tre-halset, rundbunnet kolbe ble fylt med urent Nalbufonhydroklorid (50 gram, 93,14 mmol), natriumacetat (0,77 gram, 9,31 mmol), aktivt kull (2 g, Norit Super CAP) og vann (300 ml). Deretter ble blandingen oppvarmet (batch temperatur på 80 °C) under redusert trykk ($p = 250$ mbar). En samlet mengde på 16,7 g destillat ble oppsamlet ved en indre temperatur på 55-65 °C i løpet av 40 minutter. Vakuumtilførselen ble deretter fjernet og blandingen ble omrørt ved en temperatur på 65 °C i 1 time. Deretter ble blandingen filtrert gjennom en 2 cm pute av diatoméjord (Celite), og filterkaken ble skylt med vann (to 15 ml porsjoner) for å gi: 359,5 g av en gul oppløsning inneholdende 89,1 mg/g = 32,02 g = 90,1 mmol = 96.7 % nalbufon (som hydrokloridsaltet).

[0039] En 1 liters rundbunnet kolbe ble fylt med natriumhydroksidoppløsning (30%, 24,8 g, 186,3 mmol) og 2-propanol (160 ml). Den ovenfor nevnte oppløsning av Nalbufonhydroklorid ble hellet i den omrørte blanding av vandig natriumhydroksid og 2-propanol. pH i den oppnådde, gyldne oppløsning ble funnet å være 11,8, og ble justert til 12,7 ved tilsetning av en ytterligere mengde av 30% vandig natriumhydroksid. Oppløsningen ble fordelt mellom to 500 ml Parr hydrogeneringskolber. Etter inertisering med argon ble platinaoksidkatalysator (0,561 g, 2,33 mmol) og aktivert trekull (Norit CAP Super, 1,0 gram) tilsatt og blandingene ble hydrogenert ved 40-50 pounds/kvadrat tomme (psi) ved romtemperatur i en Parr-rister.

tid	Omdanning kolbe A	Omdanning kolbe B	bemerkninger
2 t	99,6%	90,6%	bunnfall i B
4 t	99,6%	93,4%	bunnfall i A + B
6 t	-	99,8%	

(etter 4 timer ble utfellingen i kolbe B ble oppløst ved oppvarming til 40 °C). Begge kolber ble deretter oppvarmet til en indre temperatur på 35 °C for å sikre fullstendig oppløsning av produktet og deretter filtrert over en 2 cm pute av celite. Filterkaken ble renset med vann (to 15 ml deler) for å gi 569 g av en kobberfarget oppløsning inneholdende 55,35 mg/g = 31,49 g = 94,6% nalbufin. Løsningen ble behandlet med vandig ammoniakkløsning (25% 1,4 g) og deretter ble pH justert til 9.1 - 9.2 ved tilsetning av eddiksyrer. Ved en pH-verdi på omtrent 10, ble blandingen podet med noen krystaller av nalbufin. Den beige oppslemmingen ble deretter omrørt i 1 time ved romtemperatur og deretter ble produktet filtrert fra og vasket med H₂O for å gi: 44,0 g av uren, våt nalbufin (renhet = 98,7 %) og 627 g moderlut (gylden) som inneholdt: 0,65 mg/g = 0,41 g = 1,2 % utbytte.

[0040] Det urene våte produkt ble tilført sammen med metanol (100 ml) til en 250 ml trehalset kolbe og oppvarmet til tilbakeløp i 15 minutter og deretter avkjølt langsomt (over natt i varmt oljebad) til romtemperatur. Etter omrøring i ytterligere 2 timer ved 0 - 5 °C ble produktet isolert ved filtrering. Det våte produkt ble rensset med metanol (to 15 ml alikvoter) (vått pulver 36 g) og tørket i skap ved 75 °C i 3 timer ved et trykk på 20 mbar for å gi 29.88 g (86.9 %) av et lyst beige fast stoff.

- renhet: 99,3%
- Urenheter
 - N-syklopentyl derivat: 0,08 %
 - Nalbuphone: 0,10 %,
 - β -isomer: 0,02 %, (eksempel 9, metode A)
 - ukjent ($t_R = 17,0'$): 0,10 %;
 - 3 (O)-syklobutylmetyl nalbufin: 0,22 %,
 - 3 (O)-syklobutylmetyl nalbufin: 0,19 %.

- analyse: 96,8%

EKSEMPEL 4

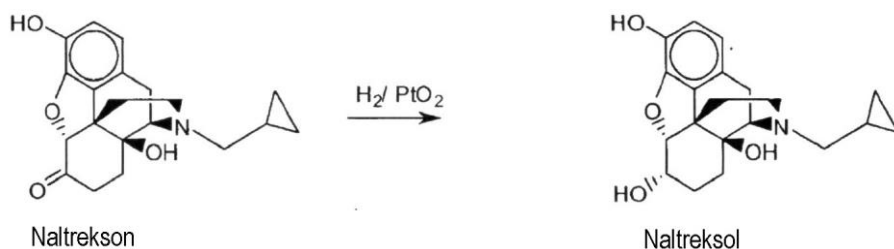
[0041] En serie forsøk ble utført i henhold til prosedyren i eksempel 3 med unntak av å endre pH-verdien i reaksjonsblandingen. Effekten av forandring av pH-verdien på stereo-selektivitet (som bestemt i eksempel 9, metode A), og reaksjonshastigheten er vist nedenfor.

pH	Tid	Forholdet mellom α/β epimer (%)	Reaksjon ferdigstillelse (%)	
11.0	2 timer	99.55/0.45	83.55	
	4,25 timer	99.47/0.43	98.13	
11.5	2 timer	99.78/0.22	90.68	
	4,25 timer	99.86/0.14	99.73	
12,0	2 timer	99.88/0.12	95.60	
	4,5 timer	99.88/0.12	99.80	
			A	B
12.7	2 timer		99.6	90.6
(Fra eksempel 3 ovenfor)	4 timer		99.6	93.4
	6 timer	99.98/0.02	-	99.8

EKSEMPEL 5

Omdanning av Naltrexon til Naltrexol

[0042]



[10043] Urent naltrexonhydroklorid (25,0 g) ble oppløst i avionisert vann ("DIW") (200 ml). PH-verdien ble justert fra 2,1 til 13,1 ved dråpevis tilsetning av 40 % NaOH_(Aq) til den omrørte løsning. (Merk: presipitat dannet ved pH ~ 8 og oppløst på nytt ved pH ~ 12). Platinaoksidkatalysator (200 mg) ble tilsatt og blandingen ble hydrogenert under omrøring (Parr-hydrogenator: T = 45 °C; H₂ trykk = 45 psi, rører = 1500 rpm) i tre timer. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom Celite og filterkaken ble vasket med DIW (20 ml). Isopropylalkohol (20 ml) ble tilsatt til filtratet, og oppløsningen ble omrørt og oppvarmet til 45 °C. pH i oppløsningen ble justert til 10,8 ved dråpevis tilsetning av iseddik. Blanding ble hensatt i 20 min. ved 45 °C. pH ble ytterligere justert til 8,8 ved langsom tilsetning av iseddik (totalt volum = 5,5 ml tilsatt). Den omrørte blanding ble hensatt i 15 min. og deretter filtrert. Fast stoff ble vasket med DIW (2 x 10 ml) og tørket over natt under vakuum ved 60 °C for å gi et off-white pulver (masse = 15,0 g). Produktet, naltrexol, ble analysert ved hjelp av HPLC (Eksempel 10, Metode B): renhet %_{areal} = 98,6.

EKSEMPEL 6

[0044] En serie forsøk ble utført under sure betingelser:

A) Forsøk 1

[0045]

1. Noroksymorfon (5 g) ble oppløst i en blanding av vann (100 ml) og konsentrert svovelsyre (~ 1,5 ml). PH i oppløsningen ble målt til å være ved 0,9.
2. Blandingen ble hydrogenert ved 40 °C -100 °C og 40 psi ved hjelp Pto₂ (50 mg) med en omrøringshastighet på 1200 rpm.
3. Etter 5 timer ble ingen vesentlig reaksjon observert ved HPLC-analyse (Eksempel 9, Metode A).

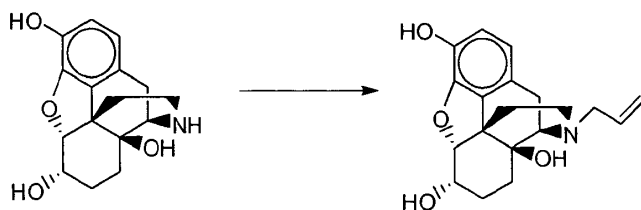
B) Forsøk 2

[0046]

1. Oksymorfon (5 g) ble oppløst i en blanding av vann (75 ml) og konsentrert svovelsyre (~ 1,5 ml). PH i oppløsningen ble målt til å være ved 0,7.
2. Blandingen ble hydrogenert ved 40 °C - 65 °C og 40 psi ved hjelp Pto₂ (50 mg) med en omrøringshastighet på 1200 rpm.
3. Etter 5 timer ble ingen vesentlig reaksjon observert ved HPLC-analyse (Eksempel 9, Metode A).

C) Forsøk 3**[0047]**

1. Noroksymorfon (21 g) ble oppløst i en blanding av vann (102 ml) og eddiksyre (8 ml) ved 50 °C. PH til oppløsningen ble målt til å være 4,2.
2. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og PtO₂ (105 mg) ble tilsatt.
3. Blandingen ble hydrogenert ved 40 psi i 4 timer og 45 minutter med en omrøringshastighet på 1200 rpm.
4. Etter de første 3 timer med hydrogenering, ble kun 21 % omdannelse til α-noroksymorfol observert ved hjelp av HPLC-analyse. Temperaturen ble øket til 45 °C i de resterende 1 timer og 45 min. Ingen ytterligere reaksjon ble observert i denne perioden.
5. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering med en vannskylning (46 ml).
6. Filtratet ble tillatt å avkjøles til romtemperatur og deretter ble fersk PtO₂ (100 mg) tilsatt. Oppløsningen ble ytterligere hydrogenert ved 40 psi ved romtemperatur i 1 time med en omrøringshastighet på 1200 rpm.
7. Oppløsningen ble deretter holdt under hydrogen uten omrøring i ca 70 timer.
8. Omrøringen ble startet på nytt og blandingen ble hydrogenert i ytterligere 5 timer ved anvendelse av betingelsene beskrevet i trinn 6.
9. Etter denne tid viste HPLC-analyse (Eksempel 9, Metode A) at kun 28 % omdannelse til noroksymorfol hadde funnet sted. Den epimeriske renhet ble ikke undersøkt.

EKSEMPEL 7**Omdanning av Noroksymorfol til Naloxol****[0048]**

[0049] Til en omrørt blanding av noroksymorfol (4,75 g) og natriumbikarbonat (1,70 g) i N-metyl-2-pyrrolidon ("NMP") (11,0 ml) ved 45 °C ble det tilsatt allylbromid (2,2 ml) alt på en gang. Blandingen ble omrørt ved 45 °C og reaksjonsprogresjon ble overvåket med HPLC. Ytterligere to alikvoter allylbromid ble tilsatt (0,12 ekv. ved t = 26 timer og 0,14 ekv. ved t = 31 timer) for å drive reaksjonen til fullførelse. Reaksjonen ble stoppet etter 52 timer, men HPLC-analyse indikerte at reaksjonen var fullstendig etter 46 timer. Svakt over-alkylerende resulterer i O-Allylnaloxol (~ 2 % ved HPLC-areal) ble indikert ved hjelp av HPLC-analyse. Etylacetat (55 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen som førte til uønsket gummi dannelse (et bunnfall var ønsket). Vandig natriumhydroksidoppløsning (8 % vekt/volum, 50 ml) ble tilsatt og blandingen ble overført til en skilletrakt. Ytterligere 50 ml NaOH_(Aq) (8% vekt/volum) ble tilsatt og de to lagene ble blandet godt før de ble separert. Til det kombinerte vandige sjikt (~ 100 ml) ble det tilsatt etanol (20 ml). PH i den vandige etanoliske blandingen ble justert til 9,1 med iseddik ved 35 °C. Blandingen ble omrørt ved 35 °C i 30 min og deretter filtrert. Det oppsamlede faste stoff ble vasket med 2 x 5 ml DIW. Det faste stoffet ble tørket under vakuum

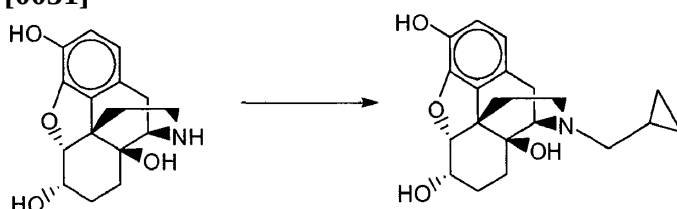
ved 60 °C over natt for å gi et svakt beige pulver (3,69 g). Produktet, naloxol, ble analysert ved hjelp av HPLC (Eksempel 10, Metode B): % renhet_{areal} = 99,36.

[0050] Fast stoff (3,69 g) ble for det meste løst opp i et minimum av varm metanol (60 ml, 50 °C) og filtrert. Filtratet ble tillatt å avkjøles langsomt til romtemperatur og ble deretter avkjølt over natten ved 4 °C. Et hvitt krystallinsk fast stoff (2,3 g) ble oppnådd ved filtrering, vasking med kald metanol (10 ml, T = 0 °C) etterfulgt av tørking under vakuum over natt ved 60 °C. Produktet, rensed naloxol, (beige krystallinsk fast stoff) ble analysert ved HPLC (Eksempel 10, Metode B): % renhet_{areal} = 99,63.

Eksempel 8

Omdanning av Noroksymorfol til Naltrexol

[0051]



[0052] Til en omrørt blanding av noroksymorfol (4,80 g) og natriumbikarbonat (1,25 g) i NMP (11 ml) ved 45 °C ble det tilsatt syklopropylmetylbromid ("CPMB") (2,4 ml) alt på en gang. Blandingen ble omrørt og langsomt oppvarmet til 35 °C i løpet av 45 minutter. Et tykt bunnfall ble dannet. En ytterligere 5 ml NMP ble tilsatt og blandingen ble omrørt og oppvarmet ved 45 °C og reaksjonsforløpet ble overvåket ved hjelp av HPLC. Ytterligere 0,5 molare ekvivalenter av CPMB ble tilsatt ved t = 28 timer. Reaksjonen ble stoppet etter 74 timer, men HPLC-analyse indikerte imidlertid at reaksjonen var fullstendig etter 68 timer. Svak overalkylering førte til at O-allylnaltrexol (~ 2 % ved HPLC-området) ble indikert ved hjelp av HPLC-analyse. Etylacetat (55 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen under omrøring. Fast stoff ble oppsamlet ved filtrering og vasket med etylacetat (20 ml). Det faste stoffet ble tørket under vakuum ved 60 °C i 2 timer for å gi et beige pulver. Produktet, naltrexol, ble analysert ved hjelp av HPLC (Eksempel 10, Metode B): % renhet_{areal} = 98,70.

[0053] Til dette faste stoff (5,6 g) ble det tilsatt 22,5 ml DIW etterfulgt av 5 ml etanol (innledningsvis pH = 7,8). PH i den omrørte blanding ble justert til 3,1 ved dråpevis tilsetning av iseddik (- 12 ml). Ytterligere 20 ml DIW ble tilsatt og den omrørte blandingen ble oppvarmet til 60 °C (det meste av materialet ble oppløst). PH ble justert langsomt til 8,8 med vandig ammoniakk (28 % vekt/volum; ~ 25 ml). Blandingen ble hensatt i 1 time ved 55 °C. PH ble ytterligere justert til 8,46 fra 8,80 ved tilsetning av noen få dråper iseddik. Blandingen ble omrørt ved 55 °C i 10 min. og deretter filtrert med skyllinger (10 ml + 5 ml). Produktet, rensed naltrexol, ble tørket under vakuum natten over ved 60 °C for å gi et off-white pulver (vekt = 3,1 g). Det faste stoffet ble analysert ved hjelp av HPLC.

[0054] (Eksempel 10, Metode B): renhet %_{areal} = 99,59.

EKSEMPEL 9

HPLC metode A

[0055] HPLC metode A ble brukt til å bestemme renheten i alle eksemplene med unntak av eksemplene 5, 7 og 8.

5 **[0056]** HPLC-metode for analyse av oksymorfon og relaterte urenheter ved pH 10 ved anvendelse av en Waters Xbridge Shield Phenyl-kolonne (Waters Corporation, Milford, Massachusetts).

[0057] Materialer og utstyr:

Kalium formiat	99.995 + %
Ammoniakk 28 %	Reagenskvalitet
Acetonitril	HPLC kvalitet
Metanol	HPLC kvalitet
Renset vann - Milli-Q vann (Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts) Waters Xbridge Phenyl kolonne, 150 x 3,0 mm, 3,5 µm	

10

[0058] Test instruksjoner:

Mobil fase instruksjoner:

Linje A - $1,32 \pm 0,01$ g kaliumformiat ble oppløst i 1 liter av Milli-Q vann og

15

pH til bufferen justeres til 10,0 med 28% ammoniakk

Linje B - acetonitril

Linje C - metanol (dette løsemiddel brukes kun til linjelagring)

Linje D - Milli-Q vann (en dags utløp)

Needle Wash – 50 % methanol/50 % Milli-Q vann

20

[0059] Instrument innstillinger:

Strømningsgrad	Ovnstemp.	Detektor λ	Injeksjonsvolum	Vakuumavgassing	Løpetid
0.65 ml/min	40 °C	284 nm	5 mL	Kontinuerlig	30 min

[0060] Mobil fase sammensetning:

25

Tid (min)	Linje A	Linje B	Linje C	Linje D	Kurve
0	95%	5%	0%	0%	1
2	95%	5%	0%	0%	1
26	60%	40%	0%	0%	6
30	95%	5%	0%	0%	1

[0061] Prøvene ble injisert og kromatografert sammen med standard referanseprøver. Etter at prøvesettet ble kjørt ved hjelp av HPLC, ble toppene identifisert ved sammenligning med standarder som ble kjørt i prøvesettet.

5 **[0062]** Oksymorfolproduktet som ble dannet i eksempel 2 ble analysert ved anvendelse av denne HPLC-metode. Retensjonstider for oksymorfon, α -oksymorfol og β -oksymorfol ved denne metoden var henholdsvis 13,4, 12,9 og 12,1 minutter, alle ble bekreftet ved anrikningsforsøk.

10 **[0063]** Ettersom noroksymorfol eluerer ganske tidlig i denne HPLC-metoden, ble den modifisert som følger for noroksymorfol. Kaliumformiat bufferoppløsningen ble erstattet med di-kaliumhydrogenfosfat * men alle andre parametere forble den samme. Retensjonstidene for noroksymorfon, α -noroksymorfol og β -noroksymorfol ved denne metoden var henholdsvis 7,6, 6,4 og 5,6 min, alle bekreftet ved anrikningsforsøk.

15 *** Fremstilling av hydrogenfosfat buffer løsning:**

[0064]

38,8 g di-kaliumhydrogensulfat ble tilsatt til 1000 ml Mill-Q vann og pH ble justert til 6.2+/- 0,05 med fosforsyre etter filtrering.

Eksempel 10

20 HPLC metode B

[0065] Følgende HPLC metode B ble anvendt for eksemplene 5, 7 og 8.

Kolonne:	Alltima C ₈ , 150mm x 4,6 mm x 3 μ m			
Strømningsgrad:	1,30 ml/min			
Ovnstemperatur:	50 °C			
λ :	230 nm			
Injeksjonsvolum:	5 mL			
Kjøringstid:	46 min			
Linje	Reagens:			
A	29 ml H ₃ PO ₄ (85 %) fortynnet til 1,00 l i MilliQ vann			
B	Acetonitril			
C	Metanol (ikke brukt)			
D	MilliQ vann			
T/min	% A	% B	% D	kurve
0	10	0	90	-
5	10	3	87	6
10	10	10	80	6

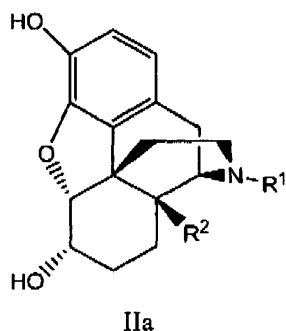
T/min	% A	% B	% D	kurve
20	10	10	80	6
35	10	90	0	6
38	10	90	0	6
46	10	0	90	1

5 **[0066]** Prøvene ble injisert og kromatografert sammen med standard referanseprøver. Etter at prøvesettet var kjørt ved hjelp av HPLC, ble toppene identifisert ved sammenligning med standarder som ble kjørt i prøvesettet.

10 **[0067]** En eller flere for tiden foretrukne utførelser har blitt beskrevet ved hjelp av eksempler. Det vil være åpenbart for fagmenn på området at mange variasjoner og modifikasjoner kan gjøres uten å avvike fra omfanget av oppfinnelsen som definert i patentkravene.

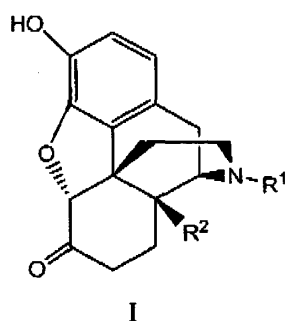
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en morfinan-6 α -ol-forbindelse med formel (IIa)



5

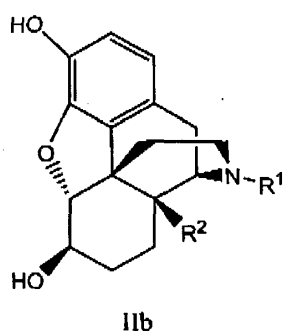
og farmasøytisk akseptable salter derav,
omfattende hydrogenering av en morfinan-6-on-forbindelse med formel (I)



10

i et vandig løsningsmiddel og en vannoppløselig base hvori det vandige løsningsmiddel er
valgt fra gruppen bestående av vann og en blanding av vann og et vannblandbart ko-
oppløsningsmiddel i nærvær av en katalysator, hvori katalysatoren er platina eller platinaoksid
ved en pH mellom ca 11 og ca 14 for å tilveiebringe forbindelsen med formel (IIa) som har
mindre enn 1 % av en morfinan-6 β -ol forbindelse med formel (IIb)

15



;

hvori

R¹ er valgt fra hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₆ sykloalkyl C₁- C₁₀alkyl, -C(O)-C₁-C₁₀ alkyl eller-
C(O)-OC₁-C₁₀ alkyl, og

R² er valgt fra H, OR³ eller OC(O)R³ hvor R³ er valgt fra hydrogen eller C₁-C₁₀ alkyl.

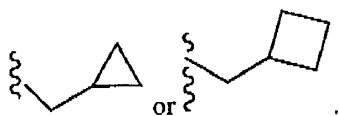
20

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori pH er mellom ca 12,0 og ca 13,5.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori R^1 er valgt fra H, C_1 - C_6 alkyl, eller C_3 - C_6 sykloalkyl- C_1 - C_6 alkyl.

5

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori R^1 er valgt fra hydrogen, metyl, etyl, propyl,



10 5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori mengden av morfinan-6 β -ol forbindelsen med formel (IIb) eller formel (IIc) er mindre enn 0,5 %.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (I) er valgt fra gruppen bestående av hydromorfon, oksymorfon, norhydromorfon, noroksymorfon, naltrekson og nalbufone.

15

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (IIa) er valgt fra gruppen bestående av 6 α -7,8-dihydromorfin, 6 α -oksymorfol, 6 α -norhydromorfol, 6 α -noroksymorfol, 6 α -naltrexol og 6 α -nalbufin.

20 8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori hydrogeneringen utføres med en hydrogendonor valgt fra gruppen bestående av hydrogenegas, maursyre, natriumhypofosfitt, og kombinasjoner derav.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori hydrogendonoren er hydrogengass.

25 10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori det vandige løsningsmiddel er vann eller vann blandet med et vannblandbart kooppløsningsmiddel valgt fra en C_1 til C_4 alkohol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon eller tetrahydrofuran.

30 11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori det vandige løsningsmiddel er vann eller vann blandet med et C_1 til C_4 alkohol.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori det vandige løsningsmiddel er vann eller vann blandet med 2-propanol.

35 13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori den vannløselige base er valgt fra natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, cesiumhydroksid eller ammoniumhydroksid.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvori basen er valgt fra natriumhydroksid eller kaliumhydroksid.

40

15. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori mengden av morfinan-6 β -ol forbindelsen med formel (IIb) eller formel (IIc) er mindre enn 0,20 %.

45 16. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori mengden av morfinan-6 β -ol forbindelsen med formel (IIb) eller formel (IIc) er mindre enn 0,10 %.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori mengden av morfinan-6 β -ol forbindelsen med formel (IIb) eller formel (IIc) er mindre enn 0,05%.

5 **18.** Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvori forbindelsen med formel (IIa) er 6 α -noroksymorfol eller 6 α -nalbufin.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvori forbindelsen med formel (IIa) er 6 α -noroksymorfol og hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet med omdanning av 6 α -noroksymorfol med 3-brom-1-propen for å gi 6 α -naloxol.

10

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, ytterligere omfattende trinnet med å isolere 6 α -naloxol.