

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 093**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2007 E 07848250 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2069362**

54 Título: **Procedimiento de preparación de halogenuros de N-alkil-naltrexona**

30 Prioridad:

21.09.2006 FR 0608286

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

10.03.2015

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

DLUBALA, ALAIN

74 Agente/Representante:

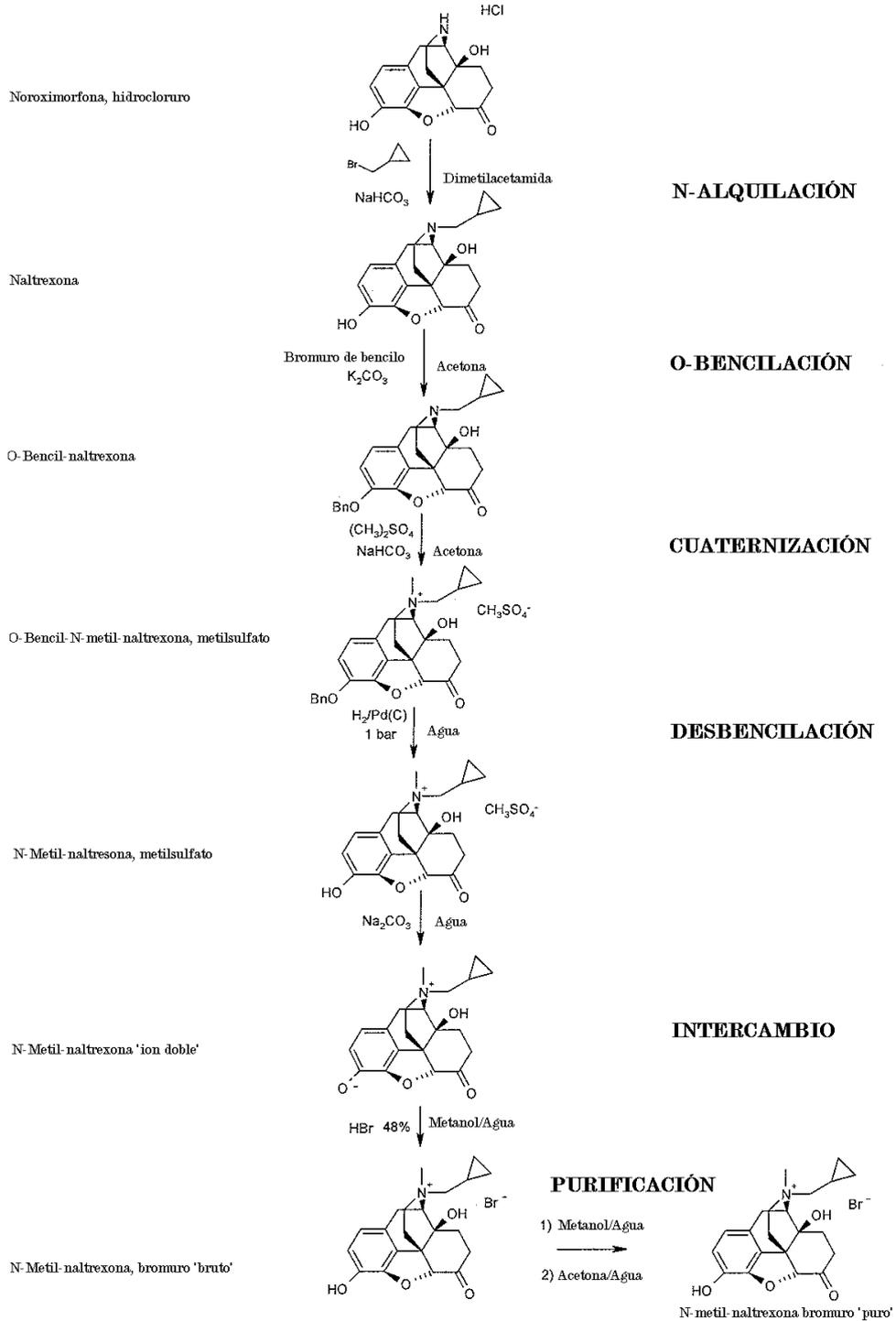
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 093 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).

Esquema 1:

Bromuro de N-metil-naltrexona, a partir del hidrocloreuro de Noroximorfona

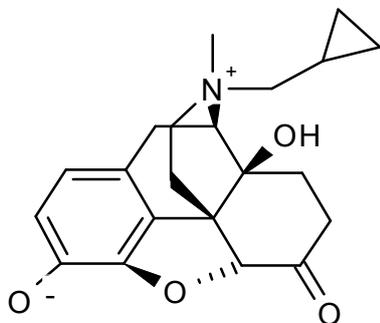


En el texto que sigue, los compuestos de partida y los reactivos citados para el procedimiento según la invención, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o están descritos en la bibliografía,

o bien se pueden preparar según los métodos que están descritos allí, o que son conocidos por el experto en la técnica.

La presente invención tiene por tanto particularmente por objeto un compuesto intermedio nuevo, que sin pretender sin embargo estar ligado a ninguna teoría, se presenta bajo la forma de un ión doble que tiene la fórmula (I) siguiente (que puede ser denominado así ión doble de N-metil-naltrexona):

5



(I)

Los diaestereoisómeros respectivos de configuraciones (R) y (S) con relación al átomo de nitrógeno del ión N-metil-naltrexona, así como sus mezclas, comprendiendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

10 Además de su forma anhidra, el ión doble N-metil-naltrexona puede existir igualmente en forma de hidrato.

Por hidrato, se entiende según la invención una forma de asociación o de combinación del compuesto de fórmula (I) con una o varias moléculas de agua de cristalización en la red cristalina, es decir, con exclusión del agua de inserción en los micro-canales de los cristales (o «agua de impregnación»), pudiendo determinarse el hidrato al principio por análisis sobre el monocristal, después verificado rutinariamente por análisis comparativo de difractogramas (o diagrama de polvos), como es bien conocido por el experto en la materia e ilustrado en el ejemplo 1.

15

Dichos hidratos forman igualmente parte de la invención. Por ejemplo, se pueden nombrar las formas hemihidrato, dihidrato y trihidrato.

20

Según un modo de realización particular de la invención, el ión doble de fórmula (I) presenta una configuración (R) frente al átomo de nitrógeno y está en forma de hidrato.

Este compuesto nuevo ión doble N-metil-naltrexona, de fórmula (I), puede prepararse ventajosamente por un procedimiento que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar metilsulfato de N-metil-naltrexona en disolución acuosa con un agente alcalino elegido del grupo constituido por carbonato de sodio (Na_2CO_3), carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de cesio, carbonato de estroncio y las mezclas de éstos, para un pH de la disolución acuosa comprendido entre 7 y 10, de preferencia entre 9,5 y 9,8 y a una temperatura comprendida entre 15 y 30 °C, de preferencia alrededor de 20 °C.

25

La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación del bromuro de N-metil-naltrexona, que comprende al menos las etapas que consisten en:

30

(i) hacer reaccionar metilsulfato de N-metil-naltrexona en disolución acuosa con un agente alcalino elegido del grupo constituido por carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de cesio, carbonato de estroncio y las mezclas de éstos para un pH del medio de reacción acuoso comprendido entre 7 y 10, de preferencia entre 9,5 y 9,8 y a una temperatura comprendida entre 15 y 30 °C, de preferencia alrededor de 20°C, después

35

(ii) hacer reaccionar el producto así obtenido con el ácido bromhídrico, con preferencia al 48 %, que se añade, para un pH del medio de reacción acuoso comprendido entre 0,5 y 5, con preferencia del orden de 1, manteniendo con preferencia el contacto bajo agitación durante una hora más, para obtener así el bromuro de N-metil-naltrexona.

De preferencia, el agente alcalino se elige del grupo constituido por carbonato de sodio, carbonato de potasio y las mezclas de éstos.

40

Según un modo de realización particular, se puede añadir metanol al final de la etapa (ii) descrita anteriormente, se calienta el medio de reacción a una temperatura comprendida entre 20 y 80°C, por ejemplo entre 50 y 70°C, de preferencia alrededor de 60 °C, hasta una disolución casi total, después se separa por filtración el ligero producto insoluble restante, para enfriar a continuación el filtrado de metanol/agua, con preferencia a aproximadamente 0 °C, para hacer cristalizar allí el bromuro de N-metil-naltrexona deseado.

Según otro modo de realización particularmente preferido, el producto insoluble obtenido al final de la etapa (i) descrita anteriormente se aísla después de escurrido, a continuación se pone en suspensión en una mezcla de metanol/agua, con preferencia 4/1, constituyendo así el medio de reacción acuoso para la etapa (ii) en la que la reacción con el ácido bromhídrico, con preferencia al 48 %, que se añade, para un pH del medio de reacción acuoso comprendido entre 0,5 y 5, con preferencia del orden de 3, se efectúa a una temperatura entre 20 y 80°C, por ejemplo entre 50 y 70°C, de preferencia 60 °C, hasta una disolución casi total, se separa a continuación por filtración el ligero producto insoluble restante, para enfriar a continuación el filtrado con preferencia a aproximadamente 0 °C, para hacer cristalizar allí el bromuro de N-metil-naltrexona deseado.

La recristalización en una mezcla de metanol/agua (del bromuro de N-metil-naltrexona) o el eventual lavado del producto aislado (ión doble de N-metil-naltrexona) por un disolvente orgánico (metanol por ejemplo) permite eliminar la impureza lipófila bromuro de O-bencil-N-metil-naltrexona, eventualmente todavía presente.

El procedimiento según la invención puede comprender de forma ventajosa una etapa de purificación del bromuro de N-metil-naltrexona así obtenido, por disolución en una mezcla de acetona/agua, con preferencia 80/20, calentamiento a reflujo, con preferencia durante al menos alrededor de 15 minutos, después separación por filtración en caliente, precipitación del bromuro de N-metil-naltrexona mediante la puesta en contacto del filtrado caliente con la acetona calentada, con preferencia a aproximadamente 50 °C, enfriamiento del medio de reacción a una temperatura inferior a 0 °C, con preferencia -2 °C, siendo recuperado por filtración el bromuro de N-metil-naltrexona así precipitado, y secado.

Esta etapa de purificación del bromuro de N-metil-naltrexona se puede realizar igualmente por disolución en una mezcla metanol/agua o en agua sola, se obtienen entonces rendimientos y calidades similares de la misma entidad química.

En el procedimiento descrito anteriormente, el metilsulfato de N-metil-naltrexona se puede obtener de forma ventajosa sometiendo el metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona a una etapa de hidrogenación.

Esta etapa de hidrogenación se puede realizar de forma ventajosa como se describe en el ejemplo 1 más adelante, y de una manera más general sometiendo el metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona, bajo forma de una solución acuosa, a una hidrogenación sobre carbón con paladio al 5 %, siendo mantenido el medio de reacción a una temperatura comprendida entre 30 y 50 °C, con preferencia 40 °C, bajo una presión de alrededor de 2,5 bares de hidrógeno, durante al menos unas 2 horas para una O-desbencilación completa. El medio de reacción se enfría a continuación y el sistema catalítico se elimina por filtración.

El producto obtenido no puede ser aislado de forma ventajosa lo que permite evitar todo contacto con el dimetilsulfato residual (producto muy tóxico).

En el procedimiento según la invención, el metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona se puede obtener de forma ventajosa haciendo reaccionar la O-bencil-naltrexona con el dimetilsulfato, en acetona, en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, siendo mantenido el medio de reacción a reflujo durante un tiempo suficiente, con preferencia al menos alrededor de 72 horas, para una desaparición aceptable del compuesto O-bencil-naltrexona, pudiendo ser realizado el seguimiento de la reacción de manera conocida por ejemplo mediante seguimiento por HPLC.

La presente invención tiene igualmente por objeto el nuevo compuesto intermedio metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona, así obtenido.

Los diaestereoisómeros respectivos de configuraciones (R) y (S) con relación al átomo de nitrógeno del metilsulfato de O-bencil N-metil-naltrexona, así como sus mezclas, comprendiendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

En particular, el grupo protector bencilo sobre el oxígeno fenólico tiene muy particularmente un doble interés:

- escisión sin introducción ni formación de producto iónico en la que sólo se utiliza el hidrógeno y el tolueno formado se elimina fácilmente;
- la hidrogenación permite reducir la cantidad de 7,8-dideshidro-N-metil-naltrexona (cetona conjugada indeseable) en el producto final después de hidrogenación del doble enlace.

Además, el procedimiento según la invención proporciona una excelente diaesteroselectividad hacia arriba y para el aislamiento en forma ión doble N-metil-naltrexona, y para la obtención del producto final deseado, a saber (R)-N-metil-naltrexona.

En el procedimiento según la invención, la O-bencil-naltrexona se puede obtener de forma ventajosa por reacción de hidrocloreuro de naltrexona, o de naltrexona base, con el bromuro de bencilo, en acetona, en presencia de carbonato de potasio, siendo mantenido el medio de reacción a reflujo, a una temperatura con preferencia del orden de 60 °C, durante alrededor de 2 horas, después se enfría a temperatura ambiente (alrededor de 20 °C) para filtrar a

continuación, eventualmente se lava con acetona, y se evapora la acetona del filtrado para obtener el compuesto deseado bajo la forma de un aceite. Con preferencia, se recoge este aceite por ejemplo en diclorometano y se lava por ejemplo con sosa diluida (3 %).

5 Esta extracción líquida en medio básico permite eliminar totalmente la naltrexona residual no bencilada y evitar la formación de la impureza 3-O-metil-N-metil-naltrexona en la etapa de alquilación / cuaternización.

El producto no se puede aislar de forma ventajosa lo que permite evitar la manipulación de un medio que contiene bromuro de bencilo, producto lacrimógeno y tóxico.

10 Finalmente, en el procedimiento según la invención, el hidrocloreto de naltrexona o la naltrexona base se pueden obtener de forma ventajosa por reacción de hidrocloreto de noroximorфона con brometil-ciclopropano, en dimetilacetamida, en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, siendo calentado el medio de reacción a una temperatura comprendida entre 60 y 75 °C, con preferencia entre 65 y 69 °C, como se describe por ejemplo en la etapa 1 del procedimiento del ejemplo 1.

La Figura 1 representa un difractograma (o diagrama de polvos) teórico, obtenido a partir de un monocristal del ión doble, tal como se describe en el ejemplo 1 (parte 1.5.2).

15 La Figura 2 representa un difractograma (o diagrama de polvos) experimental, obtenido a partir del ión doble, tal como se describe en el ejemplo 1 (parte 1.5.2).

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar la presente invención, de manera no limitativa, y no deben ser interpretados por tanto como que restringen su alcance.

20 Salvo indicación contraria, los datos de RMN a continuación se han obtenido con la referencia TMS (tetrametilsilano).

Ejemplo 1 : Preparación de bromuro de N-metil-naltrexona

1.1 Preparación de naltrexona base bruta (etapa 1 ; N-Alquilación)

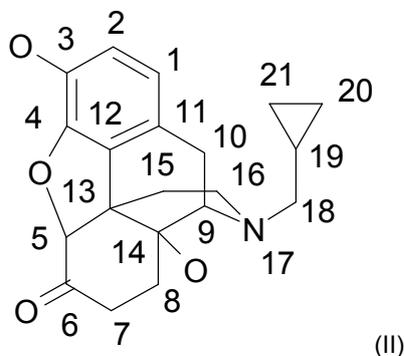
25 En un reactor de 500 ml equipado con un condensador y con agitación mecánica, se introducen sucesivamente 100 g (0,27 mol) de hidrocloreto de noroximorфона, 80,8 g (0,96 mol; 3,55 equivalentes) de hidrogenocarbonato de sodio y 300 ml de dimetilacetamida. Se calienta el medio de reacción entre 65 °C y 69 °C.

Al final del desprendimiento gaseoso observado, (alrededor de 10 min) se introducen 35 ml de brometil-ciclopropano (0,44 mol ; 1,6 equivalentes) en 30 min manteniendo la temperatura a 69 °C.

30 La N-alquilación se completa en aproximadamente 6 h y el avance de la reacción se controla por análisis de HPLC (contenido residual en noroximorфона inferior o igual a 0,5 %). Se enfría el medio de reacción a 50 °C y después se vierte con agitación en 1 hora sobre una mezcla de 1000 ml de agua y 100 g de cloruro de sodio previamente calentada a 50 °C.

Se ajusta el pH a 8,6-9 por adición de 8 ml de sosa al 30 %. El producto obtenido se aísla por filtración a 15 °C y se seca en estufa con vacío a 50 °C durante 14 h.

35 Se obtiene finalmente 86 g de Naltrexona bruta (Rendimiento 88,6%) (conforme en HPLC con relación a la norma y confirme es estructura RMN ¹H, ¹³C, masa).



40 RMN ¹H : (ppm ± 0,01 ppm) : 0,45 a 0,65 (2H, CH₂ (20/21), banda ancha) ; 0,41 y 0,66 (2H, CH₂ (20/21), dos multipletes) ; 1,11 (1H, CH (19), multiplete) ; 1,47 y 2,72 (2H, CH₂(15), multiplete y td) ; 1,50 y 2,05 (2H, CH₂ (8), dos multipletes) ; 2,10 y 3,03 (2H, CH₂ (7), dos multipletes) ; 2,48 y 3,03 (2H, CH₂ (16), dos multipletes) ; 2,97 y 3,32 (2H, CH₂(18), dos multipletes) ; 4,02 (1H, CH (9), doblete; J = 6,0 Hz) ± 0,5 Hz) ; 5,04 (1H, CH (5), singlete) ; 6,71 (1H,

CH(2), doblete ; J = 8 Hz \pm 0,5 Hz) ; 7,11 (1H, COH (14), singlete) ; 9,05 (1H, NH, singlete) ; 9,05 (1H, COH (3), singlete).

RMN ¹³C (ppm \pm 0,1ppm) : 2,6 y 5,0 (C20 y C21) ; 5,6 (C19) ; 22,8 (C10) ; 27,1 (C15) ; 30,6 (C8), 35 (C7) ; 46 (C16) ; 48,5 (C13) ; 56,6 (C18) ; 60,8 (C9) ; 69,7 (C14) ; 88,5 (C5) ; 118,0 (C2) ; 119,7 (C1) ; 120,4 (C11) ; 127,8 (C12) ; 140,1 (C4) ; 143,5 (C6).

Masas (ionización química (MH)⁺ = 342,2

1.2 Preparación de O-bencil-naltrexona (etapa 2 ; O-Bencilación)

En un reactor de 50 ml equipado con un condensador y con agitación mecánica, se añaden sucesivamente 5,0 g (0,014 mol) de hidrocloreto de naltrexona, (se puede utilizar la base) 5,0 g (0,036 mol ; 2,58 eq) de carbonato de potasio y 25 ml de acetona. Se añaden a continuación 2,6 g (0,015 mol ; 1,08 equivalentes) de bromuro de bencilo en 10 min a 20 °C con agitación. Se calienta el medio de reacción a reflujo (60 °C) durante 2 h y después se enfría a 20 °C y se filtra. Se lava la torta de filtración 2 veces con 25 ml de acetona.

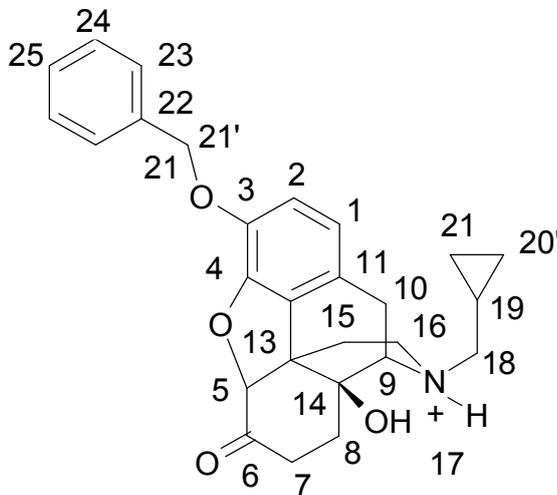
La acetona se evapora a vacío y el aceite residual se recoge en 40 ml de diclorometano, después se lava 3 veces con 25 ml de sosa diluida (3%).

Esta extracción líquida en medio básico permite eliminar totalmente la naltrexona residual no bencilada y evitar la formación de la impureza 3-O-metil-N-metil-naltrexona en la etapa 3 de cuaternización.

Después de decantaciones y extracciones se concentra la solución clorometilénica hasta ausencia de destilación y después se pasa a la etapa siguiente sin purificación suplementaria.

El producto no se aísla para evitar la manipulación de un medio que contiene bromuro de bencilo que es un producto lacrimógeno y tóxico.

Análisis estructural: se extrae una muestra del aceite obtenido para aislar el producto O-bencilo Naltrexona en forma de hidrocloreto (el hidrocloreto de O-bencil Naltrexona se obtiene por la puesta en disolución de la base en forma de aceite en MTBE - o Metil terc butiléter - y adición de ácido clorhídrico 35%).



RMN ¹H (ppm \pm 0,01 ppm) : 1,2 (2H,CH₂ (20), multiplete J=6 Hz) ; 0,46 y 1,20 (2H,CH₂(20'), multiplete, J=5 Hz) ; 1,2 (1H, CH(19), multiplete, J=7,0 Hz) ; 3,2 (2H,CH₂, señales anchas) ; 1,67 y 3,2 (2H, C Hz (15), dd ; J=13,8 Hz, J=3,0 Hz, señales anchas) ; 1,64 y 2,51 (2H,C Hz(8), td, J=3,2 Hz, señales anchas) ; 2,33 y 3,25 (2H,CH₂(7), d, J=14,5 Hz, J=5,0, td J= 14,6 Hz, J=2,0 Hz) ; 2,51 y 3,45 (2H,CH₂ (16), señal ancha) ; 2,94 y 3,45 (2H,CH₂(18),dd, J=12,5 Hz, J=7,2 Hz, señal ancha), 4,51(1H, CH (9), singlete ancho) ; 5,22 y 5,30 (2H, CH₂ (21) y CH₂ (21')) ; J=12,1 Hz) ; 5,00 (1H, CH (5) ; singlete ancho) ; 6,79 (1H, CH(2) y CH(1), sistema AB ; J= 8,3 Hz) ; 6,65 (1H, CH (1) y CH(2), sistema AB, J= 8,3 Hz) ; 6,65 (1 H, CH(23)CH(24) sistema bencilico) 6,65 (1 H, CH(25), sistema bencilico) ; 6,65 (1H,CH(24),CH(23), sistema bencilico).

RMN ¹³C (ppm \pm 0,1 ppm) : 3,8 (C20) ; (C20') ; 6,1(C19) ; 24,2 (C10) ; 27,5 (C15) ; 31,2 (C8) ; 35,4 (C7) ; 47,0 (C16) ; 49,2 (C13) ; ; 58,4 (C18) ; 61,2 (C9) ; 70,4 (C14) ; 72,1(C21 y 21') ; 89,8 (C5) ; 118,9 (C2 y C1) ; 119,9 (C1 y C2) ; 121,6 (C22) ; 127,8 (C23 y C24) ; 128 (C25) ; 128,5 (C24 y C23) ; 137 (C3) ; 142,8 (C11 y C12) ; 145,9 (C12 y C11) ; 207,1 (C6)

Masas (ionización (MH)⁺) = 432,5

1.3 Preparación de metilsulfato de N-metil-O-bencil-naltrexona (etapa 3: N-metilación, cuaternización)

El aceite obtenido en la etapa anterior se disuelve en 20 ml de acetona, después se vierte a 20°C con agitación en un reactor seco de 50 ml que contiene 1,3g (0,015 mol; 1,08 eq.) de hidrogenocarbonato de sodio; se introducen a continuación 6,7 g (0,053 mol; 3,53 equivalentes) de dimetilsulfato en 10 min.

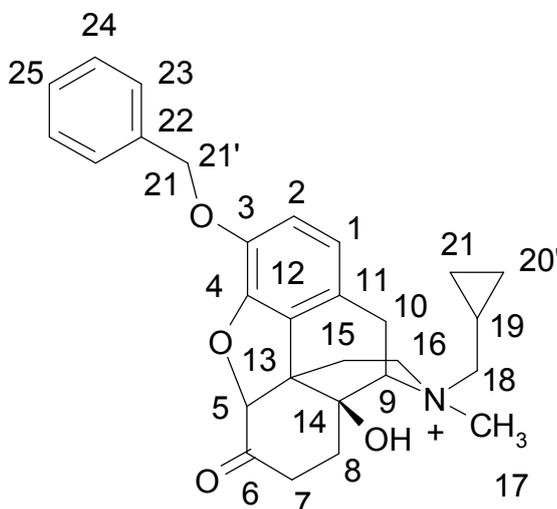
- 5 El medio de reacción se calienta con agitación a reflujo durante 72 h mínimo hasta la desaparición total de la O-bencil Naltrexona (seguido de HPLC).

Se enfría el medio de reacción a 20 °C y después se filtra.

Se lava la torta de filtración 2 veces con 10 ml de acetona, y después se pone en solución básica (NaHCO₃ o NaOH). Este filtrado se mantiene a 20 °C para pasar a la etapa siguiente sin aislamiento.

- 10 No se aísla el producto para evitar la manipulación de un producto que contiene dimetilsulfato. Del mismo modo la torta de filtración (NaHCO₃ + resto de dimetilsulfato) se disuelve sobre el filtro sin aislamiento con un medio básico de forma que se destruya el dimetilsulfato y se forme el metilsulfato de sodio (no tóxico).

Análisis estructural: se extrae una cantidad pequeña de producto que se purifica por cromatografía preparativa para obtener así una muestra que se analiza como se indica a continuación.



- 15 RMN ¹H (ppm ± 0,01 ppm) ; 0,41 y 0,88 (2H, CH₂ (20) ; multiplete, J= 5,0 Hz) ; 1,2 (1H, CH(19), multiplete, J=5,0 Hz) ; 0,55 y 1,06 (2H CH₂ (20') ; multiplete , J= 5,0 Hz) ; 1,75 y 3,0 (2H, CH₂ (15), d ; J= 12,5 Hz) ; 3,1 y 3,41 (2H, CH₂ (10), multiplete d, J= 5,5 Hz, J= 20,1 Hz) ; 1,63 y 2,43 (2H, CH₂ (8), td, doblete de multipletes, J= 13,7 Hz, J=3,2 Hz, J=11,5 Hz) ; 2,25 y 3,16 (2H, CH₂(7), dt, masivo, J= 14,9 Hz ; J= 2,8 Hz) ; 3,66 (3H, CH₃ (17),s) ; 2,9 y 3,15 (2H, CH₂(16), multiplete, J= 3 Hz) ; 5,03 (1H,CH(9), d, J=4,1 Hz) 5,20 y 5,28 (2H, CH₂ (21) y (21', d, J= 12,0 Hz) ; 2,60 y 3,77 (2H, CH₂(18) ; dd,dd, J=13,5 Hz, J=9,4 Hz ; J=13,5 Hz, J=3,6 Hz) ; 5,05 (1H, CH(5), s) ; 6,82 (2H,CH(2) y CH(1), sistema AB, J= 8,3 Hz) ; 6,68 (2H,CH(1) y CH(2), sistema AB , J=8,3 Hz) ; 7,33 (2H, CH (23) y CH(24), sistema bencílico) 7,33 (1H, CH (25), sistema bencílico; 7,33 (2H CH(23) y CH (24), sistema bencílico).

- 25 RMN ¹³C (ppm ± 0,1 ppm) : 3,6 (C20) ; 4,2 (C19) ; 7,1 (C20') ; 25 (C15) ; 27,9 (C10) ; 32,5 (C8) ; 35,3 (C7) ; 49,0 (C13) ; 53,8 (C17) ; 58 (C16) ; 71,4 (C9) ; 72 (C14) ; 7,21 (C21 y 21') ; 73,2 (C18) ; 89,6 (C5) ; 119,0 (C2 y C1) ; 120,3 (C(1) y C(2)) ; 121,1 (C22) ; 127,8 (C23 y C24) 128,1 (C25) ; 128,5 (C24 y C23) ; 136,8 (C3) ; 143,3 (C11 y C12) ; 146,0 (C12 y C11) ; 206,8 (C6).

Masas (ionización química M⁺) = 446

- 30 Por análisis HPLC, se constata la existencia de las configuraciones respectivas (R) y (S) frente al átomo de nitrógeno, según una relación de configuración R/S de 96,6/3,4.

1.4 Preparación de metilsulfato de N-metil-naltrexona (etapa 4: O-desbencilación)

La disolución acetónica precedente se concentra a un tercio antes de añadir 100 ml de agua y de continuar la destilación con vacío hasta la eliminación de la acetona.

Después de enfriamiento a 20 °C, la solución precedente se añade a 0,3 g de carbón con paladio al 5 %.

- 35 Se lleva entonces el medio de reacción a 40 °C. Se llevan a cabo las secuencias de purga (N₂ / H₂) antes del establecimiento de una presión de 2,5 bares de hidrógeno.

La O-desbencilación se completa después de alrededor de 2 h de seguimiento por HPLC (contenido en metilsulfato de N-metil-O-bencil-naltrexona inferior a 0,5 %). El medio de reacción se enfría a 20 °C y se filtra para eliminar el catalizador.

La solución acuosa de metilsulfato de N-metilnaltrexona así obtenida se pasa directamente a la etapa siguiente.

5 El grupo protector bencilo sobre el oxígeno fenólico tiene un doble interés:

- escisión sin introducción ni formación de producto iónico en la que sólo se utiliza el hidrógeno y el tolueno formado se elimina fácilmente;
- la hidrogenación permite reducir la cantidad de 7,8-dideshidro-N-metil-naltrexona (cetona conjugada cuya estructura pone sobre aviso) en el producto final después de hidrogenación del doble enlace.

10 El producto no se aísla para evitar el contacto con el dimetilsulfato residual (producto muy tóxico).

1.5 Preparación de bromuro de N-metil-naltrexona (etapa 5: intercambio de metil-sulfato / bromuro)

1.5.1 Ión doble de N-metil-naltrexona (aislamiento de este compuesto)

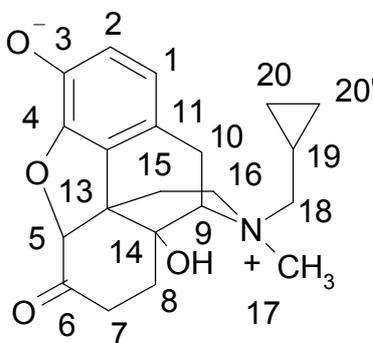
15 La solución acuosa de la etapa 4 se concentra bajo vacío para obtener un volumen residual de 30 ml, se introduce a continuación 1 g de Na₂CO₃ hasta la obtención de un pH del orden de 9,5 a 9,8 (pH natural del carbonato de sodio en el agua).

Se mantiene el medio de reacción a 20 °C con agitación durante 1 hora.

La utilización del carbonato de sodio en esta etapa permite en particular destruir el dimetilsulfato después de 1 minuto de contacto.

20 El producto insoluble formado se escurre y así parece ser que un ión doble de N-metil-naltrexona puede existir en estas condiciones de pH particulares (con la utilización de carbonato de sodio Na₂CO₃)

Análisis estructural: una parte del insoluble filtrado por succión obtenido anteriormente se pone en suspensión en agua a pH del orden de 9,5 (lo que permite purificar el ión doble antes de análisis por « desalado ») después se aísla por filtrado con succión y secado.



25 RMN ¹H (ppm ± 0,01 ppm) : 0,0 y 0,48 (2H, CH₂(C20)) ; multiplete, J=5,0 Hz, J=4,5 Hz) ; 0,88 (1H, CH (19), multiplete, J=4,0 Hz) ; 0,29 y 0,60 (2H, C Hz(20'), multiplete, J= 4,8 Hz) ; 1,49 y 2,51 (2H, CH₂ (15), doblete de multiplete, J=10,4 Hz) 2,79 y 3 ,29 (2H, CH₂(10), d, J= 19,9 Hz) ; 1,57 y 1,97 (2H, CH₂(8) o (7) ; dd, doblete de multiplete, J=13,8 Hz, J= 3,9 Hz, J=15,2 Hz) ; 1,77 y 2,71 (2H, CH₂(7) o (8), doblete de multiplete, dt, J= 13,9 Hz, J=14,9 Hz, J=5,4 Hz) ; 3,38 (3H,CH₃(17),s) ; 2,80 y 3,03 (2H,CH₂(16) ; dd; J= 13,0 Hz, J= 3,5 Hz) ; 3,72 (1H, CH (9),d, J= 4,6 Hz) ; 2,47 y 3,60(2H,CH₂ (18) ; t ,dd, J=9,8 Hz, J=13,9 Hz, J=3,5 Hz) ; 4,54 (1H,CH(5),s), 6,35 (2H,CH(2) y CH(1), sistema AB, J= 8,2 Hz) ; 6,26 (2H, CH(1) y CH(2), sistema AB, J=8,1 Hz).

30 RMN ¹³ (ppm ± 0,1 ppm) = 0,0 (C20) ; 1,3 (C19) ; 3,7 (C20') ; 22,2 (C15) ; 25,4 (C10) ; 30,2 (C8 o C7) ; 30,3 (C7 o C8) ; 47,0 (C13) ; 51,0 (C17) ; 55,5 (C16) ; 69,8 (C9) ; 70,3 (C18) ; 70,5 (C14) ; 111,9 (C5) ; 118,9 (C2 y C1) ; 119,6 (C1 y C2) ; 124,1 (C3) ; 143,8 (C11 y C12) : 147,8 (C12 y C11) ; 211,5 (C6).

35 Masas (ionización química MH⁺) = 356

Análisis elemental:

- valores calculados teóricos (C 60,7% ; H 7,68% ; N 3,37% ; O 28,24%)
- valores experimentales (C 61,64% ; H 7,6% ; N 3,19%).

Estos dos valores tienen en cuenta un contenido de agua de 14,45% lo que se puede interpretar a priori como un grado de hidratación de una forma trihidrato (3H₂O). Sin embargo, todavía se han realizado los siguientes análisis.

Análisis por difracción de rayos X sobre polvo (DRX) :

5 El análisis se ha efectuado en un difractograma D5005 de la compañía Brüker. El campo angular está comprendido entre 2,00 y 40,00°2θ por paso de 0,02°2θ y 2 segundos por paso. El generador se fija a 50kV-40mA para un tubo de cobre cuya longitud de onda del haz incidente es de 1,54056 Å.

10 El ión doble purificado por « desalado » como se describe anteriormente proporciona un difractograma experimental (véase la Figura 2) que demuestra ser idéntico por comparación a un difractograma teórico correspondiente a una estructura cristalina dihidrato (2H₂O). Este difractograma teórico se obtiene por simulación (véase la Figura 1; programa informático MERCURY®) a partir de los resultados de un estudio cristalino sobre un monocristales del mismo ión doble purificado por « desalado ».

La diferencia de grado de hidratación obtenido sobre el monocristal (2H₂O) y sobre el análisis elemental (3H₂O) se explica por la presencia de dos moléculas de agua de cristalización en la estructura de la red cristalina y de una molécula de agua procedente del agua de inserción en los microcanales de los cristales (agua de impregnación).

15 Por análisis HPLC, se constata la existencia de las configuraciones respectivas (R) y (S) frente al átomo de nitrógeno, según una relación de configuración R/S de 98/2.

1.5.2 Bromuro de N-metil-naltrexona

El producto insoluble precedente se pone en suspensión en 20 ml de una mezcla de MeOH / agua (4/1), se añade ácido bromhídrico (c.s.p pH=3) y después se pone el medio de reacción a 60 °C hasta una disolución casi total.

20 Se filtra el ligero producto insoluble (N-metil-naltrexona no disuelta) y después se enfría el filtrado a 0 °C. El bromuro de N-metil-naltrexona bruto cristaliza por enfriamiento, y se escurre a continuación.

La recristalización en una mezcla de metanol/agua (del bromuro de N-metil-naltrexona) o el eventual lavado del producto aislado (« ión doble ») con un disolvente orgánico (metanol por ejemplo) permite eliminar la impureza lipófila bromuro de O-bencil-N-metil-naltrexona.

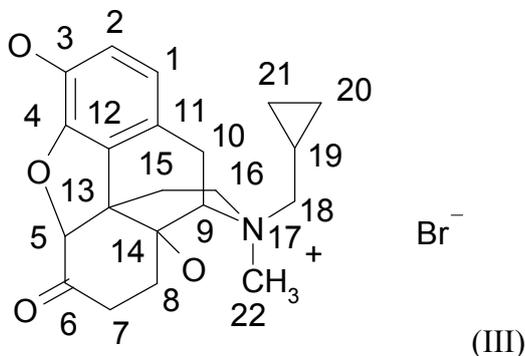
25 1.6 Preparación de bromuro de N-metil-naltrexona puro (etapa 6: recristalización en acetona / agua)

En un reactor de 50 ml equipado con un condensador, se introducen sucesivamente 5,6 g de bromuro de N-metil-naltrexona bruto (seco), 7,5 ml de agua y 22 ml de acetona (o bien 5 volúmenes de la mezcla de acetona/agua 80:20). El medio se mantiene a reflujo durante 15 min. La turbidez (Bromuro de N-metil-naltrexona, no disuelto) se filtra en caliente (60 °C) y el filtrado caliente se vierte sobre 10 ml de acetona a 50 °C.

30 El producto precipita en la solución, se enfría la solución a -2 °C y se filtra el precipitado.

Se seca el producto con vacío a 20 °C durante 48 h.

Se obtienen finalmente 4,3 g de bromuro de N-metil-naltrexona puro (rendimiento 76 % con respecto al bromuro de N-metil-naltrexona bruto y 70 % con respecto a la naltrexona HCl de partida).



35

Características físicas:

Punto de fusión: (DSC): 262 °C

RMN 1H (ppm, ± 0,01) : idéntico a naltrexona excepto 3,7 (3H, C(22) singlete); 13C (ppm +0,01) idéntico a naltrexona excepto 58 (C (22)).

En todos los puntos conforme con los datos de la bibliografía.

Ejemplo 2: Preparación de bromuro de N-metil-naltrexona (etapa 5: intercambio de metil-sulfato / bromuro, variante sin aislamiento del intermedio)

5 La disolución acuosa de la etapa 4 del ejemplo 1 se concentra con vacío hasta obtener un volumen residual de 30 ml, se introduce a continuación 1 g de Na_2CO_3 hasta la obtención de un pH del orden de 9,5 a 9,8 (pH natural del carbonato de sodio en el agua).

El medio de reacción se mantiene a 20 °C con agitación durante 1 hora y después se añaden en 1 hora, 2,1 ml de ácido bromhídrico al 48 % hasta un pH del orden de 1 y se mantiene el contacto con agitación durante 1 hora suplementaria.

10 El producto insoluble del medio de reacción se escurre, y esta torta se lava con 10 ml de acetona y después se seca en estufa con vacío (10 mm de Hg) a 40 °C durante 12 h.

Se obtienen 9,35 g de una mezcla de bromuro de N-metil-naltrexona bruto y de sales minerales (NaBr y MeSO_4Na ; titulación en bromuro de N-metil naltrexona bruta 50%).

15 Ejemplo 3: Preparación de bromuro de N-metil-naltrexona (etapa 5: intercambio de metil-sulfato / bromuro, variante sin aislamiento del intermedio, con MeOH)

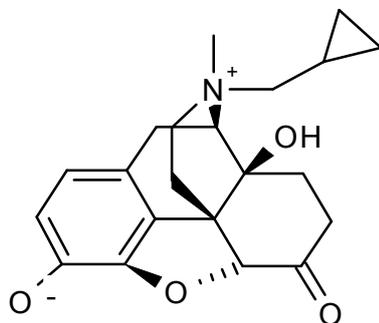
En la etapa 5 del procedimiento del ejemplo 1, se añade después del tratamiento con HBr 40 ml de metanol, después se lleva el conjunto a 60°C hasta disolución casi total. Se filtra el ligero producto insoluble (bromuro de N-metil-naltrexona no disuelto).

20 Se enfría el filtrado (mezcla de MeOH / H_2O) a 0 °C. El bromuro de MNTX bruto cristaliza por enfriamiento y después se escurre.

La principal ventaja de esta variante es la solubilización de las sales minerales (NaBr, $\text{CH}_3\text{SO}_4\text{Na}$) en la mezcla de metanol/agua mientras que el NaBr es poco soluble en la mezcla de etanol/agua.

REIVINDICACIONES

1. Ion doble de N-metil-naltrexona, de la fórmula:



(I)

- 5 en forma de anhidro o de hidrato.
2. Ión doble N-metil naltrexona según la reivindicación 1, de configuración (R) frente al átomo de nitrógeno.
3. Ión doble N-metil naltrexona según la reivindicación 1, de configuración (S) frente al átomo de nitrógeno.
4. Ión doble N-metil naltrexona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de hidrato elegido entre la forma hemihidrato, dihidrato y trihidrato.
- 10 5. Ión doble (R)-N-metil naltrexona, dihidrato según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 4.
6. Procedimiento de preparación del compuesto ión doble N-metil naltrexona, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar metilsulfato de N-metil naltrexona en disolución acuosa con un agente alcalino elegido del grupo constituido por carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de cesio, carbonato de estroncio y las mezclas de éstos, para un pH del medio de reacción acuoso comprendido entre 7 y 10.
- 15 7. Procedimiento de preparación del bromuro de N-metil-naltrexona, que comprende al menos las etapas que consisten en:
- (i) hacer reaccionar metilsulfato de N-metil naltrexona en disolución acuosa con un agente alcalino elegido del grupo constituido por carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de cesio, carbonato de estroncio y las mezclas de éstos para un pH del medio de reacción acuoso comprendido entre 7 y 10, a continuación
- 20 (ii) hacer reaccionar el producto así obtenido con el ácido bromhídrico que se añade, para un pH del medio de reacción acuoso comprendido entre 0,5 y 5 y obtener así el bromuro de N-metil-naltrexona.
8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado por que el agente alcalino se elige del grupo constituido por carbonato de sodio, carbonato de potasio y las mezclas de éstos.
- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que se añade metanol al final de la etapa (ii), se calienta el medio de reacción a una temperatura comprendida entre 20 y 80 °C, después se separa por filtración el producto insoluble restante, para enfriar a continuación el filtrado en el que cristaliza el bromuro de N-metil-naltrexona deseado.
- 30 10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el producto insoluble obtenido al final de la etapa (i) se aísla después de escurrido, a continuación se pone en suspensión en una mezcla de metanol/agua, que constituye así el medio de reacción acuoso para la etapa (ii) en la que la reacción con el ácido bromhídrico se efectúa a una temperatura entre 20 y 80 °C, se separa a continuación por filtración el producto insoluble restante, para enfriar seguidamente el filtrado en el que cristaliza el bromuro de N-metil-naltrexona deseado.
- 35 11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que se somete el bromuro de N-metil-naltrexona así obtenido a una etapa de purificación por disolución en una mezcla de acetona/agua, calentamiento a reflujo y después separación por filtración en caliente, precipitación del bromuro de N-metil-naltrexona mediante la puesta en contacto del filtrado caliente con acetona calentada, enfriamiento del medio de reacción a una temperatura inferior a 0 °C, siendo recuperado por filtración el bromuro de N-metil-naltrexona así precipitado.
- 40

12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el metilsulfato de N-metil-naltrexona se obtiene sometiendo el metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona a una etapa de hidrogenación.
- 5 13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona se obtiene haciendo reaccionar la O-bencil-naltrexona con dimetilsulfato, en acetona, en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, siendo mantenido el medio de reacción a reflujo durante un tiempo suficiente para una desaparición aceptable del compuesto O-bencil-naltrexona.
14. Metilsulfato de O-bencil-N-metil-naltrexona.
15. Metilsulfato de O-bencil N-metil naltrexona según la reivindicación 14, de configuración (R) frente al átomo de nitrógeno.
- 10 16. Metilsulfato de O-bencil N-metil naltrexona según la reivindicación 14, de configuración (S) frente al átomo de nitrógeno.
- 15 17. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la O-bencil-naltrexona se obtiene por reacción de hidrocloreuro de naltrexona, o de naltrexona base, con bromuro de bencilo, en acetona, en presencia de carbonato de potasio, siendo mantenido el medio de reacción a reflujo, después se enfría para filtrar a continuación, y se evapora la acetona del filtrado para obtener el compuesto deseado bajo la forma de un aceite.
18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que el hidrocloreuro de naltrexona o la naltrexona base se obtiene por reacción de hidrocloreuro de noroximorфона con brometil-ciclopropano, en dimetilacetamida, en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, siendo calentado el medio de reacción a una temperatura comprendida entre 60 y 75 °C.

20

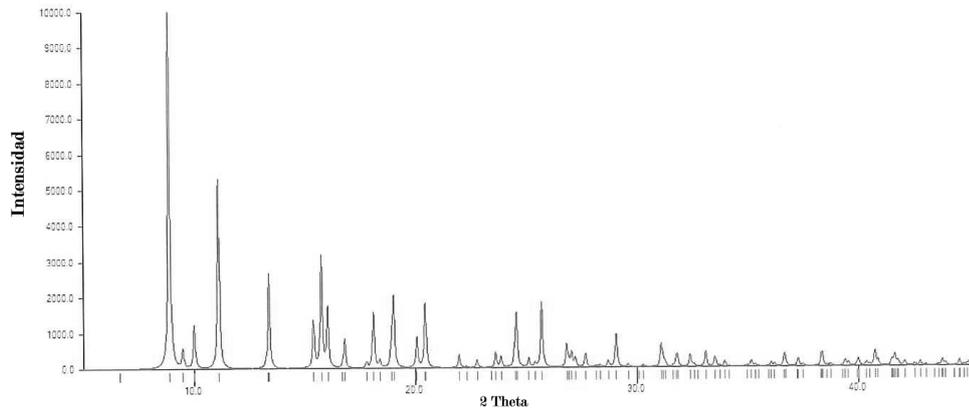


Figura 1

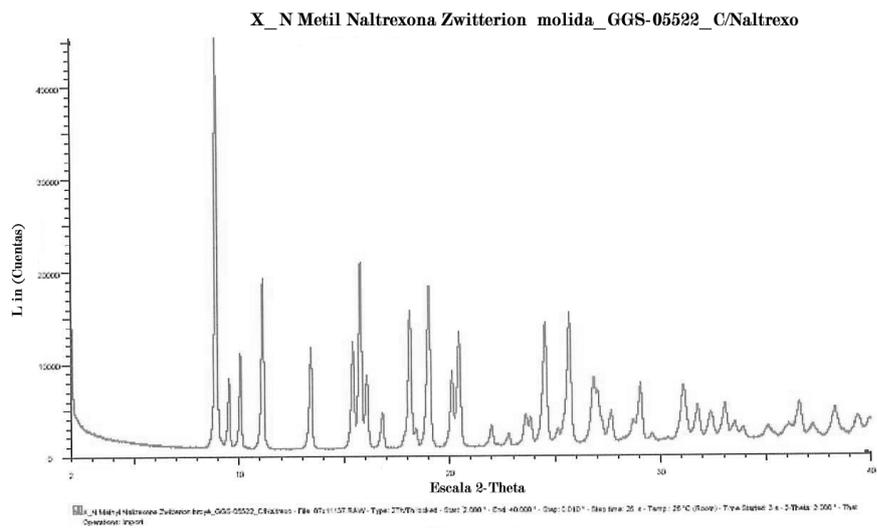


Figura 2