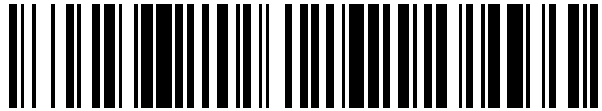


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 006**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2010 E 10720257 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2435439**

54 Título: **Preparación de hidrocloreuro de nalmefeno a partir de naltrexona**

30 Prioridad:

**25.05.2009 DK 200900650**  
**26.05.2009 US 181022 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2016**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**  
**Ottliavej 9**  
**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**DE FAVERI, CARLA;**  
**CASARIN, MAURO y**  
**BRUSEGAN, MICHELE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 564 006 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

Preparación de hidrocloreto de nalmefeno a partir de naltrexona

5 La presente invención se refiere a un método mejorado para producir hidrocloreto de nalmefeno [hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol] a partir de naltrexona [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] por la reacción de Wittig. El método descrito en la presente solicitud está particularmente bien adaptado para la aplicación industrial a gran escala, y se ha encontrado que es eficiente para dar un alto rendimiento y para dar sal de hidrocloreto de nalmefeno muy pura.

## Antecedentes

10 El nalmefeno es un conocido antagonista del receptor opioide que puede inhibir los efectos farmacológicos tanto de los agonistas opioides administrados como de los agonistas endógenos que se derivan del sistema opioide. La utilidad clínica del nalmefeno como antagonista viene de su capacidad para invertir rápidamente (y selectivamente) los efectos de estos agonistas opioides, incluyendo las depresiones frecuentemente observadas en el sistema nervioso central y el sistema respiratorio.

15 El nalmefeno se ha desarrollado principalmente en forma de la sal de hidrocloreto para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol, donde ha mostrado buen efecto en dosis de 10 a 40 mg tomadas cuando el paciente experimenta un ansia por el alcohol (Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), Vol. 31 No. 7 pp. 1179-1187).

20 Adicionalmente, el nalmefeno ha sido investigado también para el tratamiento de otras adicciones tales como el juego patológico y la adicción a las compras. Al ensayar el fármaco en estos programas de desarrollo, el nalmefeno se ha usado, por ejemplo, en la forma de disolución parenteral (Revox™).

El nalmefeno es un derivado opiáceo bastante similar en estructura al antagonista opiáceo naltrexona. Las ventajas del nalmefeno comparado con la naltrexona incluyen semivida más larga, mayor biodisponibilidad oral y toxicidad hepática dependiente de la dosis no observada.

25 El nalmefeno difiere estructuralmente de la naltrexona en que el grupo cetona en la posición 6 de la naltrexona está reemplazado por un grupo metileno (CH<sub>2</sub>), que aumenta considerablemente la afinidad de unión al receptor  $\mu$ -opioide. El nalmefeno también tiene alta afinidad por los otros receptores opioides (receptores  $\kappa$  y  $\delta$ ) y es conocido como un "antagonista universal" como resultado de su capacidad para bloquear los tres tipos de receptores.

30 El nalmefeno se puede producir a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. La reacción de Wittig es un método bien conocido en la técnica para la preparación sintética de olefinas (Georg Wittig, Ulrich Schöllkopf (1954) "Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien I" Chemische Berichte 87: 1318), y se ha usado ampliamente en síntesis orgánica.

El procedimiento en la reacción de Wittig se puede dividir en dos etapas. En la primera etapa, se prepara un iluro de fósforo tratando una sal de fosfonio apropiada con una base. En la segunda etapa, el iluro se hace reaccionar con un sustrato que contiene un grupo carbonilo para dar el alqueno deseado.

35 La preparación de nalmefeno por la reacción de Wittig se ha descrito previamente por Hahn y Fishman (J. Med. Chem. 1975, 18, 259-262). En su método, la naltrexona se hace reaccionar con el iluro metileno-trifenilfosforano, que se prepara mediante el tratamiento de bromuro de metiltrifenilfosfonio con hidruro de sodio (NaH) en DMSO. Un exceso de alrededor de 60 equivalentes del iluro se emplea en la preparación de nalmefeno por este procedimiento.

40 Para los fines de aplicación industrial, el método descrito por Hahn y Fishman tiene la desventaja de usar un gran exceso de iluro, tal que muy grandes cantidades de subproductos de fósforo tienen que ser retiradas antes de que se pueda obtener nalmefeno en forma pura. Además, el NaH usado para preparar el iluro es difícil de manejar a escala industrial, ya que es altamente inflamable. También es bien conocido por el experto en la técnica que el uso de NaH en DMSO da lugar a reacciones incontroladas no deseadas. El procedimiento de la reacción de Wittig descrito por Hahn y Fishman da nalmefeno en forma de la base libre. La base libre se aísla finalmente por 45 cromatografía, que puede ser no ideal para aplicaciones industriales.

El documento US 4,535,157 también describe la preparación de nalmefeno por el uso de la reacción de Wittig. En el método descrito aquí la preparación del iluro metileno-trifenilfosforano se lleva a cabo usando tetrahidrofurano (THF) como disolvente y terc-butóxido de potasio (KO-t-Bu) como base. Alrededor de 3 equivalentes del iluro se emplean en el procedimiento descrito.

50 Aunque el procedimiento descrito en el documento US 4,535,157 evita el uso de NaH y una gran cantidad de iluro, el método todavía tiene algunos inconvenientes que limitan su aplicabilidad a una escala industrial. En particular, el uso de THF como disolvente en una reacción de Wittig es desventajoso debido a la miscibilidad en agua del THF. Durante el tratamiento acuoso gran parte del producto final (nalmefeno) se puede perder en las fases acuosas a menos que se realicen múltiples re-extracciones con un disolvente que no sea miscible con agua.

Además, en el método descrito en el documento US 4,535,157, se llevan a cabo múltiples etapas de purificación con el fin de eliminar los subproductos de óxido de fosfina de la reacción de Wittig. Estas etapas de purificación requieren enormes cantidades de disolventes, que es antieconómico y requiere mucha mano de obra cuando se efectúa la reacción a escala industrial. Como en el caso del procedimiento de la reacción de Wittig descrito por Hahn y Fishman (véase anteriormente), el procedimiento de la reacción de Wittig descrito en el documento US 4,535,157 también produce nalmefeno en forma de base libre, de modo que se requiere una etapa adicional para preparar la forma de sal farmacéutica final, es decir, el hidrocloreto, a partir de la base de nalmefeno aislada.

El documento US 4,751,307 también describe la preparación de nalmefeno por el uso de la reacción de Wittig. Se describe un método en el que la síntesis se realiza usando anisol (metoxibenceno) como disolvente y KO-t-Bu como base. Se emplearon alrededor de 4 equivalentes de iluro metileno-trifenilfosforano en esta reacción. El producto se aisló por extracción en agua a pHs ácidos y a continuación precipitando a pHs básicos que dan nalmefeno como base.

Aunque el procedimiento de aislamiento de nalmefeno en forma de base libre se simplifica, todavía tiene algunas desventajas. Los inventores de la presente invención repitieron el método descrito en el documento US 4,751,307 y encontraron que la retirada de subproductos de óxido de fosfina no era eficiente. Estas impurezas co-precipitan con el nalmefeno durante la basificación, dando un producto aún contaminado con subproductos de fósforo y que tiene, como consecuencia, una baja pureza química, como se ilustra aquí en el ejemplo 2.

Por lo tanto, existe una necesidad dentro del campo de mejorar el método de producción de nalmefeno por la reacción de Wittig. En particular, hay una necesidad de un método que sea fácilmente aplicable a gran escala industrial y que evite el uso de disolventes miscibles con agua, tales como THF, en la reacción de Wittig, y permita el aislamiento fácil de nalmefeno en una forma pura apropiada para su transformación a la forma de sal farmacéutica final.

Los inventores de la presente invención han cumplido este objetivo mediante el desarrollo de un método mejorado para la preparación de nalmefeno que es aplicable a escala industrial y da como resultado un nalmefeno muy puro en forma de la sal de hidrocloreto.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método para la preparación de nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción de Wittig en el que se usa 2-metiltetrahydrofurano (MTHF) tanto en la formación de un iluro de fósforo como en la subsecuente reacción entre el iluro y naltrexona, en el que se aísla nalmefeno en forma de sal de hidrocloreto de nalmefeno en un procedimiento de una etapa sin aislamiento de la base y preparación de la sal de hidrocloreto en una etapa subsecuente y separada.

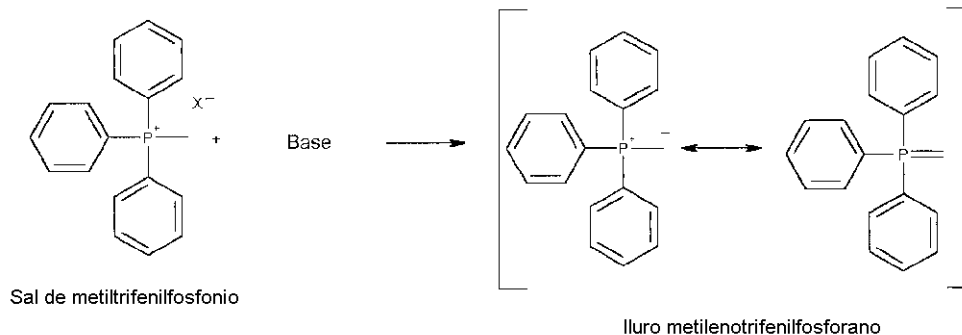
### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un método mejorado para producir hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol (hidrocloreto de nalmefeno) a partir de naltrexona [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona].

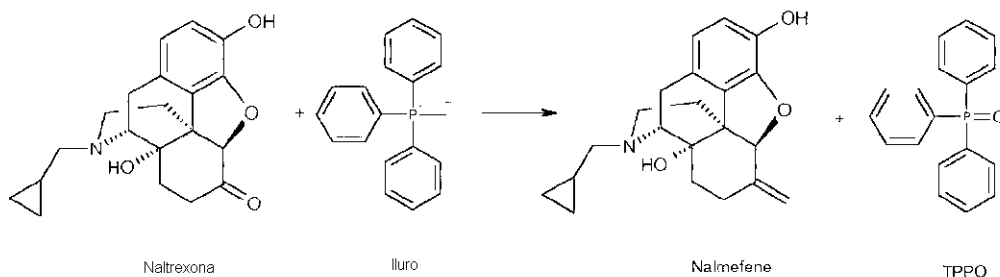
Los inventores de la presente invención encontraron que usar 2-metiltetrahydrofurano (MTHF) como disolvente conduce a un procedimiento de Wittig muy eficiente para la preparación de nalmefeno. De hecho, el uso de MTHF en la reacción de Wittig no sólo conduce a una reacción eficiente, sino que debido a la característica inherente del MTHF hace más fácil el aislamiento del producto formado. El procedimiento total y subsecuente aislamiento del producto final en forma de sal farmacéutica y pureza deseada se pueden llevar a cabo en un procedimiento de una etapa sin aislamiento de la base y la preparación de la sal de hidrocloreto en una etapa subsecuente y separada.

El MTHF es un disolvente de éter cíclico polar aprótico con buenas propiedades de solvatación y solubilidad, pero en contraste con, por ejemplo, el THF, el MTHF es sólo parcialmente miscible con agua. El MTHF es por lo tanto superior a un disolvente tal como THF, ya que no requiere la adición de otros disolventes, tales como tolueno, para proporcionar la separación de fases después de la reacción con el fin de aislar el producto final. Por lo tanto, mediante el uso de MTHF durante el tratamiento acuoso de la reacción de Wittig la pérdida de producto en las fases acuosas es muy limitada o insignificante haciendo así innecesaria la re-extracción de las fases acuosas.

En un método según la presente invención, la reacción de Wittig se puede llevar a cabo mezclando una sal de metiltrifenilfosfonio con 2-metiltetrahydrofurano (MTHF) y una base apropiada para dar el iluro metileno-trifenilfosforano:



El iluro preformado se hace reaccionar subsecuentemente "in situ" con naltrexona para dar nalmefeno y óxido de trifenilfosfina (TPPO):



5 Por consiguiente, una realización de la presente invención se refiere a un método para preparar hidrocloreto de nalmefeno usando los principios básicos de la reacción de Wittig, comprendiendo el método las etapas de

a) preparar un iluro de fósforo, tal como un iluro de metileno-fósforo, tal como metileno-trifenilfosforano, mezclando una sal de fosfonio apropiada, tal como una sal de metiltrifenilfosfonio, con MTHF y una base apropiada, y

10 b) añadir una mezcla que comprende naltrexona y MTHF a la mezcla obtenida en la etapa a) para obtener nalmefeno.

Se prevé que las etapas a) y b) se pueden realizar simultáneamente en el mismo recipiente o la etapa a) y b) se pueden realizar secuencialmente.

En una realización preferida, la sal de fosfonio usada en la etapa a) es un haluro de metiltrifenilfosfonio, tal como cloruro, bromuro o yoduro, y más preferentemente es bromuro de metiltrifenilfosfonio (MTPB).

15 La sal de fosfonio, preferentemente MTPPB, está usualmente suspendida en MTHF en exceso con relación a la naltrexona añadida en la etapa b). Los intervalos de relaciones molares típicas son de alrededor de 1:1 a alrededor de 4:1, más preferentemente alrededor de 3:1, de sal de metiltrifenilfosfonio con relación a naltrexona.

La cantidad de MTHF con relación a la sal de metiltrifenilfosfonio, preferentemente MTPPB, usada en la etapa a) es de alrededor (v/peso) de 1:1 a alrededor de 4:1, preferentemente alrededor de 2:1.

20 La sal de metiltrifenilfosfonio se trata con una base, preferentemente KO-t-Bu, con el fin de obtener el iluro como reactivo para la etapa b). En una realización preferida, la base se usa en una cantidad equimolar con respecto a la sal de metiltrifenilfosfonio.

Con relación a la naltrexona, la relación molar de la base usada en la etapa a) es de alrededor de 1:1 a alrededor de 4:1, preferentemente alrededor de 3:1.

25 La mezcla resultante obtenida en la etapa a) se agita apropiadamente durante por lo menos 1 hora, más preferentemente durante alrededor de dos horas.

En la etapa b), la naltrexona en forma de sólido anhidro o en forma de una disolución anhidra en MTHF se añade a la mezcla que comprende el iluro obtenido en a).

30 En una realización preferida, la disolución anhidra de naltrexona en MTHF se añade al iluro pre-formado. La cantidad (v/peso) de MTHF con relación a naltrexona puede variar de alrededor de 2:1 a alrededor de 6:1, tal como de alrededor de 3:1 a alrededor de 5:1, o alrededor de 4:1.

La mezcla obtenida en la etapa b), que comprende naltrexona, a continuación se agita apropiadamente durante por lo menos 1 hora, tal como de alrededor de 2 a alrededor de 16 horas, de alrededor de 2 a alrededor de 10 horas o de alrededor de 2 a alrededor de 5 horas, con el fin de completar la conversión de naltrexona a nalmefeno. Típicamente, es substancialmente completa en cinco horas.

- 5 La reacción global [es decir, la etapa a) y la etapa b)] se puede realizar a una temperatura en el intervalo de alrededor de 5 a alrededor de 50°C, tal como entre 20 y 25°C.

Se debe realizar la separación del nalmefeno de los subproductos de óxido de fosfina (tales como TPPO) formados durante la reacción de Wittig y durante la preparación para de obtener nalmefeno puro. Por consiguiente, el método de la presente invención es también ventajoso en que ha sido especialmente adaptado para:

- 10 1) retirar eficientemente y selectivamente los subproductos de óxido de fósforo (TPPO y compuestos relacionados); y

2) permitir el aislamiento del producto directamente de la mezcla de reacción y transformarlo en la forma de sal farmacéutica deseada (es decir, HCl de nalmefeno) en una sola etapa.

- 15 Por lo tanto, no hay necesidad de llevar a cabo una etapa de formación de sal separada (como es a menudo el caso en los métodos de la técnica anterior), que da como resultado la pérdida de producto final (HCl de nalmefeno).

Además, el aislamiento de nalmefeno en forma de sal de hidrocloreto en lugar de la base libre es conveniente desde un punto de vista operativo, ya que la sal de hidrocloreto es la forma de sal farmacéutica deseada. También se ha encontrado que la pureza química está muy mejorada en la formación de la sal por el método de la presente invención. De hecho, las impurezas permanecen selectivamente disueltas en las aguas madre, permitiendo de este modo el aislamiento del producto en una forma muy pura.

20 Dado que la reacción de Wittig y las etapas de formación de sales se combinan en el método de la presente invención, la producción de HCl de nalmefeno a partir de naltrexona es excelente.

La invención por lo tanto también se refiere a un método para aislar hidrocloreto de nalmefeno, caracterizado adicionalmente por aislar hidrocloreto de nalmefeno obtenido en la etapa b) anterior, por un método que comprende las etapas de;

- 25 c) (i) mezclar una disolución acuosa que comprende cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(ii) mezclar un ácido o una disolución que contiene un ácido con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(iii) mezclar una cetona con la mezcla obtenida en la etapa b), o

- 30 (iv) realizar una combinación de las etapas anteriores (i), (ii) y (iii), y a continuación

(v) opcionalmente diluir con agua,

d) separar la fase orgánica obtenida en la etapa c),

e) opcionalmente lavar la mezcla obtenida en d) con agua y separar la fase orgánica,

f) concentrar la fase orgánica obtenida en la etapa d) o e) a vacío para retirar los compuestos volátiles,

- 35 g) diluir el residuo obtenido en la etapa f) con uno o más disolventes orgánicos apropiados,

h) añadir cloruro de hidrógeno (HCl) a la mezcla obtenida en la etapa g),

i) aislar el sólido resultante,

j) opcionalmente, re-suspender el sólido obtenido en la etapa i) en uno o más disolventes apropiados y aislar el sólido, y

- 40 k) secar opcionalmente el sólido final.

En una realización de la etapa c), la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) se enfría apropiadamente con una disolución de cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Usualmente se usa cloruro de amonio en cantidad equimolar con relación a la base usada en la etapa a).

45 En una realización adicional de la etapa c), la mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) se trata con un ácido. Dicho ácido es preferentemente ácido acético glacial o una disolución de ácido acético glacial en MTHF. En una realización, dicho ácido es ácido acético glacial. En otra realización dicho ácido es ácido acético glacial en MTHF.

En otra realización de la etapa c), la mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) se trata con una cetona. Dicha cetona es preferentemente acetona.

En una realización adicional, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) se procesa realizando una combinación de las etapas c) (i), c) (ii) y c) (iii).

5 La mezcla opcionalmente se puede diluir adicionalmente con agua para disolver completamente las sales (etapa c) (v)). La mezcla resultante contiene entonces dos fases, una fase orgánica y una acuosa, que se puede separar (etapa d). La fase orgánica aislada a continuación se puede, de nuevo, opcionalmente lavar con agua y separar (etapa e).

10 La fase orgánica separada (etapa d o e) contiene nalmefeno y se puede concentrar a vacío para dejar un residuo (etapa f).

15 El residuo final obtenido en la etapa f) se puede disolver en un disolvente orgánico apropiado (etapa g). Un disolvente apropiado es uno que puede mantener el óxido de trifenilfosfina y los óxidos de fosfina relacionados en disolución, que permite la preparación de la sal de hidrocloreto de nalmefeno, así como su precipitación. Los disolventes apropiados incluyen hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres e hidrocarburos aromáticos. Los disolventes preferidos son acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno o diclorometano, o una de sus combinaciones. Preferentemente, se usa diclorometano.

20 La disolución orgánica se trata a continuación con cloruro de hidrógeno (HCl) para precipitar el nalmefeno en forma de la sal de hidrocloreto (etapa h). El ácido se puede añadir en forma de un gas o en forma de una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. Cuando se usa ácido clorhídrico, la concentración de HCl es usualmente de alrededor de 30 a alrededor de 37% en agua, más preferentemente alrededor de 37% en agua.

La formación de la sal de hidrocloreto se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de alrededor de 0 a alrededor de 40°C, preferentemente 20-30°C, con agitación vigorosa.

25 El producto cristaliza durante la adición del ácido. Los óxidos de fosfina pueden ser atrapados en el producto cristalino, y por lo tanto es conveniente mantener la suspensión en agitación durante por lo menos 1 hora, tal como entre alrededor de 1 hora y alrededor de 5 horas, o entre alrededor de 1 hora y alrededor de 3 horas.

El sólido resultante se puede aislar a continuación, por ejemplo, separando por filtración y lavando el producto (etapa i) con disolventes apropiados, tales como hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres o hidrocarburos aromáticos. Los disolventes preferidos son acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno o diclorometano o una de sus combinaciones. Preferentemente, se usa diclorometano.

30 Si es necesario, el producto se puede re-suspender (etapa j) en un disolvente apropiado escogido de los disolventes listados anteriormente para retirar adicionalmente los subproductos de óxido de fosfina, y el hidrocloreto de nalmefeno a continuación se puede separar por filtración y lavar con disolventes apropiados, como se mencionó anteriormente. Un disolvente preferido para esta última etapa es diclorometano. El producto se puede secar finalmente, por ejemplo, a vacío.

35 El HCl de nalmefeno obtenido según el método de la presente invención se puede transformar en una forma más apropiada para la formulación farmacéutica, tal como el dihidrato. El HCl de nalmefeno preparado por el procedimiento de Wittig descrito anteriormente se puede transformar en HCl de nalmefeno dihidrato por recristalización en una disolución acuosa como se describe aquí en el Ejemplo 5.

40 El HCl de nalmefeno obtenido por el método de la presente invención se puede transformar en HCl de nalmefeno dihidrato por un método que puede comprender las etapas de:

(1) mezclar hidrocloreto de nalmefeno, obtenido en la etapa i, j o k como se describió anteriormente, y agua,

(2) calentar la mezcla para obtener una disolución substancialmente homogénea,

(3) opcionalmente retirar los compuestos volátiles de la disolución obtenida en la etapa (2),

(4) enfriar la disolución obtenida en la etapa (2) o (3) y a continuación sembrar la disolución con HCl de nalmefeno, y

45 (5) aislar el sólido resultante.

En la presente invención, la expresión "disolución substancialmente homogénea" se pretende que signifique una mezcla líquida libre de material no disuelto visible.

50 La cantidad de disolución acuosa, tal como agua, que se utiliza en la etapa 1) puede variar de alrededor de 0,9 ml a alrededor de 4 ml de agua por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, tal como de alrededor de 1 ml a alrededor de 2 ml de agua por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, o alrededor de 1,5 ml de agua por gramo de hidrocloreto de nalmefeno.

La suspensión se puede calentar hasta que se obtiene una disolución substancialmente homogénea. El calentamiento en la etapa 2) se puede realizar para obtener una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 100°C, tal como de alrededor de 50°C a alrededor de 90°C, o de alrededor de 70°C a alrededor de 85°C.

5 A continuación se puede aplicar vacío parcial para retirar trazas de compuestos orgánicos volátiles, si están presente, en la etapa 3).

La disolución obtenida ya sea de la etapa 2) o de la etapa 3) se puede filtrar opcionalmente (por ejemplo, a través de un cartucho de 0,65 µm) para retirar la materia extraña antes de proceder a la etapa 4).

10 En la etapa 4), la disolución se puede enfriar a una temperatura entre 40°C y 60°C, tal como entre 40°C y alrededor de 50°C, y se sembró con HCl de nalmefeno. Preferentemente se usa HCl de nalmefeno dihidrato como material de siembra.

En la presente invención, el término "siembra" se entiende que significa la adición de una pequeña cantidad de sólido cristalino para iniciar la precipitación del producto.

15 La cantidad de cristales de siembra añadidos en la etapa 4) puede ser de alrededor de 1/2000 (peso/peso) de cristal de siembra de HCl de nalmefeno/HCl de nalmefeno añadido en la etapa 1), tal como de alrededor de 1/1000 (peso/peso) de cristal de siembra o 1/200 de cristal de siembra de HCl de nalmefeno/HCl de nalmefeno añadido en la etapa 1).

20 El enfriamiento rápido y la agitación vigorosa previenen que los cristales que ya se han formado crezcan adicionalmente, y ayuda a conseguir un producto con un intervalo de tamaños estrecho y bien definido y relativamente pequeño tamaño de partícula. El enfriamiento desde la temperatura de siembra hasta la temperatura de aislamiento se puede realizar en un periodo de unas pocas horas, preferentemente en 1 hora. La mezcla sembrada obtenida en la etapa 4) se puede de este modo someter convenientemente a un procedimiento de enfriamiento rápido que comprende las etapas de:

(4') enfriar adicionalmente la mezcla a una temperatura de alrededor de 0-5°C durante un período de tiempo de alrededor de 45 minutos o más, y

25 (4") mantener la mezcla resultante a una temperatura de alrededor de 0-5°C durante alrededor de 45 minutos o más, antes de aislar el sólido formado según el etapa 5).

30 El sólido formado en la etapa 5) se puede aislar a una temperatura dentro del intervalo de alrededor de 0-20°C, más preferentemente en el intervalo de 0-5°C, para minimizar la solubilidad del producto en agua y para incrementar el rendimiento. El sólido se puede aislar por filtración y lavar con un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados para el lavado incluyen agua, mezclas de agua y disolventes orgánicos, y disolventes orgánicos puros. Preferentemente, se usa agua, y en una realización adicional se prefiere agua pre-enfriada. Cuando se usan disolventes orgánicos, se prefieren los disolventes de clase 2 o 3, más particularmente acetona.

El producto se puede secar apropiadamente a vacío a una temperatura por debajo de 40°C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 25-35°C.

35 El producto obtenido será típicamente por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro, o por lo menos 99,5% químicamente puro. El término químicamente puro, en este contexto, tiene su significado normal en la técnica, y la pureza química se puede determinar mediante, por ejemplo, HPLC.

40 El hidrocloreto de nalmefeno obtenido por el presente método se puede usar en una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente por lo menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, y puede estar en forma de una dosificación sólida, tal como un comprimido, para la administración oral.

45 Los métodos para la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Las preparaciones sólidas, tales como comprimidos, se pueden preparar mezclando los ingredientes activos con un vehículo ordinario, tal como un adyuvante y/o diluyente, y subsecuentemente comprimiendo la mezcla en una máquina de obtención de comprimidos. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo apropiado, tal como colorantes, aroma, y conservantes se puede usar también con tal de que sean compatibles con los ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas de la invención de este modo comprenden típicamente una cantidad efectiva de HCl de nalmefeno y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

El HCl de nalmefeno obtenido según la presente invención se puede administrar en cualquier forma apropiada, por ejemplo, oral o parenteralmente, y se puede presentar en cualquier forma apropiada para tal administración, por

ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o disoluciones o dispersiones para inyección. En una realización, la composición farmacéutica comprenderá nalmefeno en una cantidad terapéuticamente efectiva. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta efectiva (es decir, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico) tras la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo de, entre otras cosas, la enfermedad y su gravedad, y de la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del paciente a tratar. Además, la "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar si el compuesto de la invención se combina con uno o más compuestos: En tal caso, la cantidad de un compuesto dado puede ser menor, tal como una cantidad sub-efectiva.

Preferentemente, la cantidad de HCl de nalmefeno en una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria es una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg, tal como de alrededor de 10 mg a alrededor de 60 mg, por ejemplo, de alrededor de 10 mg a alrededor de 40 mg, o alrededor de 20 mg.

En particular, se prevé que una composición farmacéutica HCl de nalmefeno obtenido por el presente método de la presente invención se puede usar para tratar la dependencia del alcohol. En otra realización, una composición que comprende HCl de nalmefeno obtenido por el presente método se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

El HCl de nalmefeno obtenido por el presente método, o una de sus composiciones farmacéuticas, se puede usar para tratar la dependencia del alcohol administrando una cantidad terapéuticamente efectiva a un paciente que lo necesite.

La expresión "dependencia del alcohol" es una expresión comúnmente conocida por una persona experta. En la cuarta edición revisada del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVTR) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revisión, American Psychiatric Publishing, 2000), la expresión "dependencia del alcohol" se define como la presencia de tres o más de las siete áreas de deterioro de la vida relacionadas con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estos deterioros incluyen la tolerancia, la evidencia de un síndrome de abstinencia del alcohol cuando se interrumpe o se reduce la ingesta, la potencial interferencia con el funcionamiento vital asociada a pasar una gran cantidad de tiempo consumiendo alcohol, y volviendo al consumo a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Bromuro de metiltrifenilfosfonio (MTPPB, 25,8 Kg) se suspendió en 2-metiltetrahidrofurano (MTHF, 56 litros). Manteniendo la temperatura en el intervalo de 20-25°C, se cargó KO-t-Bu (8,8 kg) en porciones en atmósfera inerte en una hora. La suspensión se volvió amarilla y se agitó adicionalmente durante dos horas. A continuación se añadió una disolución anhidra de naltrexona (8,0 Kg) en MTHF (32 litros) durante un período de una hora a 20-25°C. La suspensión se mantuvo en agitación durante unas pocas horas para completar la reacción. A continuación, la mezcla se trató con una disolución de cloruro de amonio (4,2 Kg) en agua (30,4 litros) y a continuación se diluyó adicionalmente con agua (30,4 litros). Las fases se separaron, la fase acuosa inferior se desechó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (16 litros). La fase orgánica se concentró hasta un residuo a vacío y a continuación se diluyó con diclorometano (40 litros) para dar una disolución transparente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (HCl al 37%, 2 litros) durante una hora a 20-25°C. La suspensión se agitó durante por lo menos tres horas a la misma temperatura, y a continuación se filtró y se lavó con diclorometano (8 litros) y a continuación con acetona (16 litros). El sólido se resuspendió a continuación en diclorometano (32 litros) a 20-25°C durante unas pocas horas y a continuación se filtró y se lavó con diclorometano (16 litros), dando 9,20 kg de hidrocloreto de nalmefeno, que corresponde a 7,76 kg de hidrocloreto de nalmefeno (99,7% puro por HPLC). Rendimiento molar del 89%.

### Condiciones cromatográficas de HPLC

Columna: Zorbax Eclipse XDB C-18, 5 m, 150 x 4,6 mm o equivalente

Fase móvil A: Acetonitrilo / tampón de pH = 2,3 10/90

Fase móvil B: Acetonitrilo / tampón de pH = 2,3 45/55

50 Tampón: Disolver 1,1 g octansulfonato de sodio en 1 l de agua. Ajustar el pH a 2,3 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> diluido

Temperatura de la columna: 35°C

Detector: UV a 230 nm

Caudal: 1,2 ml / min



## ES 2 564 006 T3

Volumen de inyección: 10 µl

Tiempo de análisis: 55 minutos.

Tiempo (min)	Fase móvil A. Acetonitrilo/Tampón 10/90	Fase móvil B. Acetonitrilo/Tampón 45/55
0	100	0
45	0	100
47	100	0
55	100	0

### Ejemplo 2

- 5 El procedimiento descrito en el documento US 4,751,307 se repitió, partiendo de 10 g de naltrexona y obteniendo 8,5 g de nalmefeno. El producto aislado mostró la presencia de subproductos de óxidos de fosfina por encima del 15% molar, a juzgar por <sup>1</sup>H RMN

### Ejemplo 3

- 10 Bromuro de metiltrifenilfosfonio (MTPPB, 112,9 g) se suspendió en 2-metiltetrahidrofurano (MTHF, 245 ml). Manteniendo la temperatura en el intervalo de 20-25°C, se cargó KO-t-Bu (38,7 g) en porciones en atmósfera inerte en una hora. La suspensión se agitó durante dos horas. A continuación se añadió una disolución anhidra de naltrexona (35 g) en MTHF (144 ml) durante un período de una hora a 20-25°C. La suspensión se mantuvo en agitación durante la noche. A continuación, la mezcla se trató con una disolución de ácido acético glacial (17,7 g) en MTHF. A continuación se añadió agua y el pH se ajustó a 9-10. Las fases se separaron, la fase acuosa inferior se desechó y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se concentró hasta un residuo a vacío y a continuación se diluyó con diclorometano (175 ml) para dar una disolución transparente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (HCl al 37%, 10,1 g) durante una hora a 20-25°C. La suspensión se agitó y a continuación se filtró y se lavó con diclorometano y acetona. El producto se secó proporcionando 38,1g de HCl de nalmefeno.

### Ejemplo 4

- 20 Se repitió el Ejemplo 3 pero la mezcla de la reacción de Wittig después de la terminación de la olefinación se trató con acetona y a continuación con una disolución acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fases, lavados, destilación y dilución con diclorometano, el producto se precipitó en forma de sal de hidrocloreuro usando HCl al 37%. El sólido se filtró y se secó proporcionando 37,6 g de HCl de nalmefeno.

### Ejemplo 5. Preparación de HCl de nalmefeno dihidrato a partir de HCl de nalmefeno

- 25 Se cargó HCl de nalmefeno (7,67 Kg, pureza 99,37%, ensayo 93,9%) y agua (8,6 litros) en un reactor apropiado. La suspensión se calentó hasta 80°C hasta que el substrato se disolvió completamente. A continuación se aplicó vacío para retirar los disolventes orgánicos. La disolución resultante se filtró a través de un cartucho de 0,65 µm y a continuación se diluyó con agua (2,1 litros) que se ha utilizado para lavar el reactor y las tuberías. La disolución se enfrió hasta 50°C y se añadieron 7 g de material de siembra de HCl de nalmefeno dihidrato. La mezcla se enfrió a 0-5°C durante una hora con agitación vigorosa y a continuación se mantuvo en agitación durante una hora adicional. El sólido se separó por filtración y se lavó con acetona. El producto húmedo se secó a 25°C a vacío para proporcionar 5,4 kg de HCl de nalmefeno dihidrato (pureza 99,89%, KF 8,3%, rendimiento 69%)

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción de Wittig en el que se usa 2-metiltetrahidrofurano (MTHF) tanto en la formación de un iluro de fósforo como en una reacción subsecuente entre dicho iluro y naltrexona, en el que se aísla nalmefeno en forma de sal de hidrocloreto de nalmefeno en un procedimiento de una etapa sin aislamiento de la base y preparación de la sal de hidrocloreto en una etapa subsecuente y separada.
2. El método según la reivindicación 1, que comprende las etapas de
  - a) preparar un iluro de fósforo mezclando una sal de metiltrifenilfosfonio con MTHF y una base apropiada, y
  - b) añadir una mezcla que comprende naltrexona y MTHF a la mezcla obtenida en la etapa a).
3. El método de la reivindicación 2, en el que las etapas a) y b) se realizan simultáneamente en el mismo recipiente o la etapa a) y b) se realizan secuencialmente.
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sal de metiltrifenilfosfonio se selecciona de bromuro de metiltrifenilfosfonio (MTPPB), cloruro de metiltrifenilfosfonio o yoduro de metiltrifenilfosfonio.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho MTHF y dicha sal de metiltrifenilfosfonio se mezclan en una cantidad (v/peso) de 1:1 a 4:1, preferentemente 2:1, de MTHF con relación a dicha sal de metiltrifenilfosfonio.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha base añadida en la etapa a) es terc-butóxido de potasio (KO-t-Bu).
7. El método según la reivindicación 6, en el que dicho KO-t-Bu se añade en una cantidad equimolar con relación a la sal de metiltrifenilfosfonio.
8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que dicha mezcla obtenida en la etapa a) se agita durante por lo menos 1 hora, más preferentemente dos horas, antes de la etapa b).
9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que dicha naltrexona usada en la etapa b) se añade en forma de sólido anhidro o en forma de disolución anhidra en MTHF.
10. El método según la reivindicación 9, en el que una cantidad de MTHF con relación a naltrexona (v/peso) es de 2:1 a 6:1, tal como de 3:1 a 5:1 o 4:1.
11. Un método para preparar hidrocloreto de nalmefeno según una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, caracterizado adicionalmente por aislar el producto de la etapa b) por un método que comprende las siguientes etapas
  - c) (i) mezclar una disolución acuosa que comprende cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) con la mezcla obtenida en la etapa b), o
    - (ii) mezclar un ácido o una disolución que contiene un ácido con la mezcla obtenida en la etapa b), o
    - (iii) mezclar una cetona con la mezcla obtenida en la etapa b), o
  - (iv) realizar una combinación de las etapas anteriores (i), (ii) y (iii), y a continuación
  - (v) opcionalmente diluir la mezcla con agua,
  - d) separar la fase orgánica obtenida en la etapa c),
  - e) opcionalmente lavar la fase orgánica obtenida en c) con agua y separar la fase orgánica,
  - f) concentrar la fase orgánica obtenida en la etapa d) o e) a vacío para eliminar los compuestos volátiles,
  - g) diluir el residuo obtenido en la etapa f) en uno o más disolventes orgánicos apropiados,
  - h) añadir cloruro de hidrógeno (HCl) a la mezcla obtenida en la etapa g),
  - i) aislar el sólido resultante,
  - j) opcionalmente, re-suspender el sólido obtenido en la etapa i) con uno o más disolventes apropiados y aislar el sólido, y

k) secar opcionalmente el sólido final.

5 12. El método según la reivindicación 11, en el que dicho disolvente orgánico usado en la etapa g), i) y/o etapa j) se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres e hidrocarburos aromáticos o una de sus combinaciones tales como acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno, diclorometano o una de sus combinaciones.

13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en el que se añade cloruro de hidrógeno (HCl) en la etapa h) en forma de un gas o de una disolución acuosa concentrada.

10 14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que se añade cloruro de hidrógeno (HCl) en la etapa h) con agitación vigorosa a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 40°C, preferentemente de 20 a 30°C.

15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que el HCl de nalmefeno se transforma en HCl de nalmefeno dihidrato por recristalización en una disolución acuosa.