

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 660**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2011 PCT/DK2011/000128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO2012059103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 11785301 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2635586**

54 Título: **Método para la fabricación de naltrexona**

30 Prioridad:

25.05.2011 DK 201100396

25.05.2011 US 201161489701 P

05.11.2010 US 410405 P

05.11.2010 DK 201001007

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

29.06.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)

Ottiliavej 9

2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

DE FAVERI, CARLA;

HUBER, FLORIAN, ANTON, MARTIN y

STIVANELLO, MARIANO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 620 660 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

Método para la fabricación de naltrexona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de naltrexona [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona] a partir de noroximorfona [4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona] mediante alquilación con un haluro de ciclopropilmetilo.

Antecedentes de la invención

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

15 El nalmefeno se ha desarrollado principalmente como la sal de hidrocloreuro para uso en el tratamiento de la adicción al alcohol, donde ha mostrado buenos efectos en dosis de 10 a 40 mg, tomados cuando el paciente experimenta un síndrome de abstinencia por el alcohol (Karhuvaara et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), vol. 31, N° 7, págs. 1179-1187). Adicionalmente, el nalmefeno se ha investigado también para el tratamiento de otras adicciones tales como ludopatía y compra compulsiva. Cuando se ha ensayado el fármaco en estos programas de desarrollo, se ha usado el nalmefeno, por ejemplo, en forma de una disolución parenteral (RevexTM).

20 El nalmefeno es un derivado opiáceo bastante similar en estructura al antagonista de los opiáceos naltrexona. Las ventajas del nalmefeno comparado con la naltrexona incluyen una semivida más larga, una mayor biodisponibilidad oral y sin toxicidad hepática observada.

25 El nalmefeno puede prepararse a partir de la naltrexona mediante la reacción de Wittig. Los métodos para la preparación del nalmefeno a partir de la naltrexona mediante la reacción de Wittig se han descrito por Hanh et al., (*J. Med. Chem.*, 18, 259-262 (1975), Mallinckrodt (documento de patente US 4.751.307), Meltzner et al., (documento de patente US n° 4.535.157) y por H. Lundbeck (documento de patente WO 2010/136039). Usando los métodos mencionados anteriormente, se obtiene la base libre de nalmefeno, que puede convertirse posteriormente en la sal de hidrocloreuro mediante el uso de métodos convencionales.

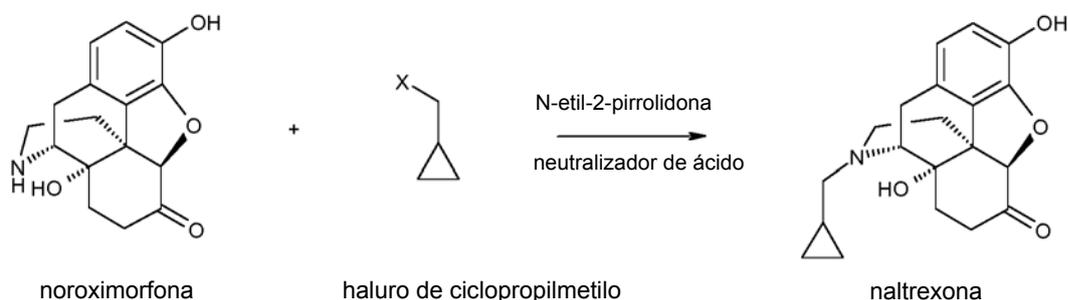
30 La naltrexona puede prepararse a partir de noroximorfona mediante diversos métodos de alquilación directos e indirectos. Un método es mediante alquilación directa de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo. Este procedimiento se ha descrito en términos generales por Rice en el documento de patente WO 91/05768. Sanofi-Avensis (documento de patente WO 2008/034973) describe un procedimiento para obtener naltrexona con 88,6% de rendimiento, haciendo reaccionar hidrocloreuro de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo en dimetilacetamida en presencia de hidrógenocarbonato sódico. Cilag (documento de patente WO 2008/138605) describe la N-alquilación de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo en N-metilpirrolidona en presencia de hidrógenocarbonato sódico. Mallinckrodt (documento de patente WO 2010/039209) describe la N-alquilación de noroximorfona con bromuro de ciclopropilmetilo en presencia de un disolvente prótico. Los ejemplos específicos en el documento de patente WO 2010/039209 describen la adición de agua, isopropanol o etanol como disolvente prótico.

40 Hay una necesidad en el campo de mejorar el método para preparar naltrexona altamente pura y/o para encontrar procedimientos alternativos para preparar naltrexona. En particular, hay una necesidad de un método que sea fácilmente aplicable a escala industrial.

Compendio de la invención

45 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de naltrexona [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona] a partir de noroximorfona [4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona] mediante alquilación de noroximorfona con un haluro de ciclopropilmetilo en N-etil-2-pirrolidona, como se muestra en el esquema 1 siguiente.

Esquema 1



X se elige de Br, Cl y I.

- 5 En una realización, la naltrexona obtenida en el proceso de la invención se elabora adicionalmente, por ejemplo, mediante la reacción de Wittig hasta el nalmefeno.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de nalmefeno que comprende las etapas, i) fabricación de naltrexona mediante un procedimiento de la invención, ii) elaborar adicionalmente la naltrexona obtenida de i) hasta el nalmefeno, opcionalmente mediante la reacción de Wittig.

10 Definiciones

A través de la descripción, con las expresiones "naltrexona" y "nalmefeno" se pretende incluir cualquier forma de los compuestos, tales como la base libre y sales farmacéuticamente aceptables. La base libre y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas anhidras y formas solvatadas, tales como hidratos. Las formas anhidras y los solvatos incluyen formas amorfas y cristalinas. En una realización particular, la naltrexona está en forma de base libre. En una realización particular, el nalmefeno está en forma del hidrocioruro.

En el presente contexto, los ejemplos de "haluros de ciclopropilmetilo" incluyen bromuro de ciclopropilmetilo, cloruro de ciclopropilmetilo, yoduro de ciclopropilmetilo. En una realización particular, la expresión "haluro de ciclopropilmetilo" hace referencia a bromuro de ciclopropilmetilo.

En el presente contexto, un "disolvente aprótico" hace referencia a cualquier disolvente aprótico. Ejemplos no limitantes de disolventes apróticos incluyen hidrocarburos, cetonas, ésteres y éteres. En una realización particular, la expresión "disolvente aprótico" hace referencia al tolueno.

En el presente contexto, un "neutralizador de ácido" hace referencia a un compuesto seleccionado de bases orgánicas e inorgánicas, y sus combinaciones. Los ejemplos incluyen sales de borato, sales de fosfato, sales de bicarbonato (tales como KHCO₃, NaHCO₃, LiHCO₃ y similares), sales de carbonato (tales como K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃ y similares), bases orgánicas (tales como piridina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina), y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización particular, la expresión "neutralizador de ácido" hace referencia a KHCO₃. En otra realización particular, la expresión "neutralizador de ácido" hace referencia a N,N-diisopropiletilamina.

En el presente contexto, la expresión "químicamente puro" tiene su significado normal dentro de la técnica. Por consiguiente, un compuesto obtenido que sea al menos 98% químicamente puro, comprende como máximo 2% de impurezas químicas. La pureza química puede determinarse, por ejemplo, mediante HPLC. En el presente contexto, la pureza química se determina mediante el % del área de la HPLC.

Descripción detallada de la invención

Los inventores han encontrado un procedimiento mejorado para preparar naltrexona [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] a partir de noroximorfone [4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] mediante alquilación con un haluro de ciclopropilmetilo en N-etil-2-pirrolidona. Los inventores han encontrado que cuando se lleva a cabo la alquilación en N-etil-2-pirrolidona, la cinética de la reacción puede controlarse eficazmente, y la naltrexona se obtiene como un compuesto químicamente puro con un alto rendimiento.

En resumen, la noroximorfone se mezcla con haluro de ciclopropilmetilo en N-etil-2-pirrolidona. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de un neutralizador de ácido. La mezcla se calienta a una temperatura en el intervalo de 30 a 100°C, preferiblemente en el intervalo de 50-70°C, tal como en el intervalo de 50-60°C. El tiempo de reacción se ajusta para tener una conversión razonablemente alta. Opcionalmente, se añade más haluro de ciclopropilmetilo a la mezcla y opcionalmente, la mezcla se calienta más para aumentar la conversión.

La naltrexona formada se aísla mediante un método que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar la mezcla de reacción con un ácido,
- 5 b) concentrar la mezcla de reacción,
- c) mezclar la mezcla resultante con agua,
- 10 d) mezclar opcionalmente la mezcla de reacción con un ácido,
- e) tratar opcionalmente la mezcla con carbón,
- f) mezclar la mezcla resultante con una base,
- 15 g) aislar el sólido resultante,
- h) suspender opcionalmente el sólido en agua, mezclar con ácido seguido de mezclar con base, y luego aislar el sólido resultante,
- 20 i) secar el sólido.

En una realización, antes de la reacción con haluro de ciclopropilmetilo, se mezcla noroximorfona con N-etil-2-pirrolidona y un disolvente aprótico, después de lo cual la mezcla de noroximorfona, N-etil-2-pirrolidona y el disolvente aprótico se concentra, por ejemplo, mediante destilación a vacío.

25 El procedimiento de la presente invención proporciona regularmente naltrexona pura. La impureza principal que proviene de la alquilación del grupo hidroxílico en el resto fenólico se controla con el procedimiento de la invención. El nivel de la impureza 3-ciclopropilmetil-naltrexona en la naltrexona aislada es inferior a aproximadamente 0,5% (en área) determinado mediante HPLC. El procedimiento de la invención permite también una retirada eficaz de la noroximorfona potencialmente sin reaccionar en la naltrexona aislada.

30 La naltrexona preparada conforme al método descrito en esta invención puede usarse directamente de este modo en la preparación de nalmeveno, por ejemplo, mediante la reacción de Wittig.

35 El uso de las expresiones “un” y “uno” y “el” y referentes similares en el contexto de describir la invención, han de interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente memoria o esté claramente en desacuerdo con el contexto. Por ejemplo, la frase “el compuesto” ha de entenderse como que hace referencia a diversos “compuestos” de la invención o aspecto particular descrito, a menos que se indique de otra manera.

40 La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención que use expresiones tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene”, con referencia a un elemento o elementos, se pretende que proporcione soporte para un aspecto similar o aspecto de la invención que “consiste en”, “consiste esencialmente en” o “comprende sustancialmente” ese elemento o elementos particulares, a menos que se exprese de otra manera o esté claramente en desacuerdo con el contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria como que comprende un elemento particular debe entenderse como que describe también una composición que consiste en ese elemento, a menos que se exprese de otra manera o esté claramente en desacuerdo con el contexto).

45 Debe entenderse que los diversos aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados en la presente memoria pueden reivindicarse separadamente, o en cualquier combinación.

Realizaciones conforme a la invención

A continuación se revelan realizaciones de la invención. La primera realización se denota como E1, la segunda realización se denota como E2, y así sucesivamente.

- 50 E1. Un procedimiento para la fabricación de naltrexona, que comprende hacer reaccionar noroximorfona con haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-2-pirrolidona.
- E2. El procedimiento conforme a la realización 1, en el que la reacción tiene lugar en presencia de un neutralizador de ácido.
- E3. El procedimiento conforme a la realización 2, en el que el neutralizador de ácido es una base inorgánica u orgánica o una de sus mezclas.

ES 2 620 660 T3

- E4. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 2-3, en el que el neutralizador de ácido es N,N-diisopropiletilamina.
- E5. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 2-3, en el que el neutralizador de ácido es bicarbonato potásico.
- 5 E6. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que el haluro de ciclopropilmetilo es bromuro de ciclopropilmetilo.
- E7. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente aprótico.
- 10 E8. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que antes de la reacción con haluro de ciclopropilmetilo, se mezcla noroximorfona con N-etil-2-pirrolidona y un disolvente aprótico, después de lo cual se concentra la mezcla de noroximorfona, N-etil-2-pirrolidona y un disolvente aprótico.
- E9. El procedimiento conforme a la realización 8, en el que dicha mezcla de noroximorfona, N-etil-2-pirrolidona y disolvente aprótico se concentra mediante destilación a vacío.
- E10. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 7-9, en el que el disolvente aprótico es tolueno.
- 15 E11. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que la N-etil-2-pirrolidona se usa en una relación peso/peso de 0,5:1 a 10:1 con respecto a la noroximorfona.
- E12. El procedimiento conforme a la realización 11, en el que la N-etil-2-pirrolidona se usa en una relación peso/peso de 1:1 a 5:1 con respecto a la noroximorfona.
- 20 E13. El procedimiento conforme a la realización 12, en el que la N-etil-2-pirrolidona se usa en una relación peso/peso de aproximadamente 3:1 con respecto a la noroximorfona.
- E14. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que la relación molar entre la noroximorfona y el neutralizador de ácido es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2.
- E15. El procedimiento conforme a la realización 14, en el que la relación molar entre la noroximorfona y el neutralizador de ácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.
- 25 E16. El procedimiento conforme a la realización 15, en el que la relación molar entre la noroximorfona y el neutralizador de ácido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5.
- E17. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-16, en el que la relación molar entre la noroximorfona y el haluro de ciclopropilmetilo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.
- 30 E18. El procedimiento conforme a la realización 17, en el que la relación molar entre la noroximorfona y el haluro de ciclopropilmetilo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5.
- E19. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 30-100°C.
- E20. El procedimiento conforme a la realización 19, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 50-70°C, tal como en el intervalo de 50-55°C o 55-60°C o 60-65°C o 65-70°C.
- 35 E21. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 19-20, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 50-60°C.
- E22. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que la reacción se mantiene durante al menos 8 horas, tal como en el intervalo de 8-48 horas, tal como 8-12 horas, 12-16 horas, 16-20 horas, 20-24 horas, 24-28 horas, 28-32 horas, 32-36 horas, 36-40 horas, 40-44 horas o 44-48 horas.
- 40 E23. El procedimiento conforme a la realización 22, en el que la reacción se mantiene durante un intervalo de aproximadamente 12-24 horas.
- E24. El procedimiento conforme a la realización 23, en el que la reacción se mantiene durante un intervalo de aproximadamente 16-20 horas.
- 45 E25. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-24, en el que la naltrexona formada se aísla mediante un método que comprende las etapas siguientes:
- mezclar la mezcla de reacción con un ácido,
 - concentrar la mezcla de reacción,

- 5
- c) mezclar la mezcla resultante con agua.
- d) mezclar opcionalmente la mezcla de reacción con un ácido,
- e) tratar opcionalmente la mezcla con carbón,
- f) mezclar la mezcla resultante con una base,
- 10 g) aislar el sólido resultante,
- h) suspender opcionalmente el sólido en agua, mezclar con ácido seguido de mezclar con base, y luego aislar el sólido resultante,
- 15 i) secar el sólido.
- E26. El procedimiento conforme a la realización 25, en el que el ácido en las etapas a), d) y h) es ácido clorhídrico.
- E27. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 25-26, en el que la base en las etapas f) y h) es hidróxido amónico.
- 20 E28. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-27, en el que la formación de 3-ciclopropilmetil-naltrexona es inferior a aproximadamente 0,5% (en área).
- E29. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-28, en el que la noroximorfona se usa como material de partida en forma de su base libre o su sal de hidrocloreuro.
- 25 E30. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-29, en el que la naltrexona se obtiene como la base libre.
- E31. El procedimiento conforme a la realización 30, en el que la base libre de naltrexona se obtiene como un hidrato.
- E32. El procedimiento conforme a la realización 31, en el que la base libre de naltrexona como hidrato es un monohidrato.
- 30 E33. El procedimiento conforme a la realización 32, en el que la base libre de naltrexona como monohidrato se obtiene en forma cristalina.
- E34. El procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-33, en el que la naltrexona obtenida del procedimiento se elabora adicionalmente para proporcionar nalmefero.
- 35 E35. El procedimiento conforme a la realización 34, en el que la naltrexona obtenida del procedimiento se elabora adicionalmente mediante la reacción de Wittig para proporcionar nalmefero.
- E36. Un procedimiento para la fabricación de nalmefero que comprende las etapas de:
- i) fabricar naltrexona mediante un procedimiento conforme a cualquiera de las realizaciones 1-33,
- ii) elaborar adicionalmente la naltrexona obtenida de i) hasta el nalmefero, opcionalmente mediante la reacción de Wittig.
- 40 E37. El procedimiento conforme a la realización 36, que comprende las etapas posteriores siguientes:
- iii) precipitar nalmefero como una sal farmacéuticamente aceptable,
- iv) purificar opcionalmente la sal de nalmefero obtenida.

Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

45 Condiciones cromatográficas de la HPLC

Columna: Zorbax Eclipse XDB, 150 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente

Fase móvil A: Tampón

ES 2 620 660 T3

Fase móvil B:	Acetonitrilo
Tampón:	1,1 g de octanosulfonato sódico disuelto en 1 l de agua, pH ajustado a 2,3 con H ₃ PO ₄ .
Temperatura de la columna:	35°C
5 Detector:	UV a 230 nm
Caudal:	1,2 ml/min
Volumen de inyección:	20 µl
Tiempo de análisis:	45 minutos

Tabla 2. Gradiente de HPLC

Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B
0	90	10
45	55	45

10

Ejemplo 1:

Una mezcla de noroximorfona (52,7 g), N-etil-2-pirrolidona (100 ml) y tolueno (100 ml) se concentró a vacío a 80°C. La mezcla se diluyó con tolueno (100 ml) y se concentró de nuevo. La suspensión se diluyó con N-etil-2-pirrolidona (50 ml). Se añadieron bicarbonato potásico (24,4 g) y bromuro de ciclopropilmetilo (29,3 g), y la mezcla se calentó a 55°C durante 23 horas. La composición de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC (% en área): naltrexona 97,3%, noroximorfona 1,4%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,4%.

15

Ejemplo 2:

Noroximorfona (51,5 g) en N-etil-2-pirrolidona (168 ml) y tolueno (100 ml) se concentró a vacío a 80-85°C. Se añadió tolueno (200 ml) y se repitió la destilación a vacío. Se añadieron bicarbonato potásico (24,4 g) y bromuro de ciclopropilmetilo (29,3 g), y la mezcla se calentó a 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante 22 horas. Se añadió más bromuro de ciclopropilmetilo (2,3 g) y se agitó a 60°C durante cinco horas más. La composición de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC: noroximorfona 1,5%, naltrexona 97,4% y 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,3%. La mezcla de reacción se trató con HCl al 10% (88,9 g) y se concentró a vacío. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (1580 g). Se añadió hidróxido amónico al 4% en agua durante 3 horas, obteniendo una suspensión (pH 9,3). La suspensión se agitó y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a vacío a 60°C, obteniendo 55,9 g de naltrexona. Análisis de HPLC (% en área): naltrexona 99,0%, noroximorfona 0,1%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,3%.

20

25

Ejemplo 3:

Una mezcla de noroximorfona (52,7 g), bicarbonato potásico (24,4 g) y bromuro de ciclopropilmetilo (30,5 g) en N-etil-2-pirrolidona (150 ml) se calentó a 60°C durante 17 horas. La composición de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC (% en área): naltrexona 95,7%, noroximorfona 2,9%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,3%.

30

Ejemplo 4:

Noroximorfona (52,7 g) en N-etil-2-pirrolidona (100 ml) y tolueno (100 ml) se concentró a vacío. Se añadió tolueno (100 ml) y se repitió la destilación a vacío dos veces más. La mezcla se diluyó con N-etil-2-pirrolidona. Se añadieron bromuro de ciclopropilmetilo (30,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (29,2 g), y la mezcla se calentó a 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante 17 horas. La composición de la mezcla de reacción se comprobó mediante HPLC (% en área): naltrexona 95,0%, noroximorfona 3,3%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,3%.

35

Ejemplo 5:

Una mezcla de noroximorfona (60 kg, 0,209 kmol), N-etil-2-pirrolidona (180 kg), bromuro de ciclopropilmetilo (36,6 kg) y N,N-diisopropiletilamina (35,1 kg) se calentó a 52-57°C durante 20 horas y 10 minutos. La mezcla se diluyó luego con una disolución preparada mezclando ácido clorhídrico al 37% (29 kg) y agua (79 kg). Se retiraron los compuestos de bajo punto de ebullición por destilación a vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Después de enfriar a 25-30°C, la mezcla se diluyó más con agua (1910 kg). Se añadió luego hidróxido amónico al 4% (199 kg) durante tres horas hasta pH = 9-10 para precipitar el producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x

40

120 kg) y se secó a vacío a 60°C, obteniendo 68,5 kg de naltrexona (rendimiento molar de 93,2%). Análisis de HPLC (% en área): naltrexona 99,1%, noroximorfona 0,11%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,41%.

Ejemplo 6:

5 Una mezcla de noroximorfona (60 kg, 0,209 kmol), N-etil-2-pirrolidona (180 kg), bromuro de ciclopropilmetilo (36,6 kg) y N,N-diisopropiletilamina (35,1 kg) se calentó a 52-57°C durante 18 horas y 30 minutos. La mezcla se diluyó luego con una disolución preparada mezclando ácido clorhídrico al 37% (29 kg) y agua (79 kg). Se retiraron los compuestos de bajo punto de ebullición por destilación a vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Después de enfriar a 25-30°C, la mezcla se diluyó más con agua (1910 kg). Se añadió luego hidróxido amónico al 4% (199 kg) durante tres horas hasta pH = 9-10 para precipitar el producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 10 120 kg) y se secó a vacío a 60°C, obteniendo 69 kg de naltrexona (rendimiento molar de 89,7%). Análisis de HPLC (% en área): naltrexona 99,1%, noroximorfona 0,09%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,41%.

Ejemplo 7:

15 Una mezcla de noroximorfona (62 kg), N-etil-2-pirrolidona (186 kg), bromuro de ciclopropilmetilo (37,8 kg) y N,N-diisopropiletilamina (36,2 kg) se calentó a 52-57°C durante 24 horas y 45 minutos. La mezcla se diluyó luego con una disolución preparada mezclando ácido clorhídrico al 37% (30 kg) y agua (82 kg). Se retiraron los compuestos de bajo punto de ebullición por destilación a vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Después de enfriar a 25-30°C, la mezcla se diluyó más con agua (1975 kg). Se añadió luego hidróxido amónico al 4% (206 kg) durante tres horas hasta pH = 9-10 para precipitar el producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 124 kg) y se secó a vacío a 60°C, obteniendo 71,3 kg de naltrexona (rendimiento molar de 89,6%). Análisis de HPLC (% en área): 20 naltrexona 99,45%, noroximorfona 0,16%, 3-ciclopropilmetil-naltrexona 0,28%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de naltrexona, que comprende hacer reaccionar noroximorфона con haluro de ciclopropilmetilo en presencia de N-etil-2-pirrolidona.
2. El procedimiento conforme a la reivindicación 1, en el que la reacción tiene lugar en presencia de un neutralizador de ácido.
3. El procedimiento conforme a la reivindicación 2, en el que el neutralizador de ácido es una base inorgánica u orgánica o una de sus mezclas.
4. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que el neutralizador de ácido es N,N-diisopropiletilamina.
5. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el haluro de ciclopropilmetilo es bromuro de ciclopropilmetilo.
6. En procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que, antes de la reacción con haluro de ciclopropilmetilo, se mezcla noroximorфона con N-etil-2-pirrolidona y un disolvente aprótico, después de lo cual la mezcla de noroximorфона, N-etil-2-pirrolidona y el disolvente aprótico se concentra.
7. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que se usa N-etil-2-pirrolidona en una relación peso/peso de 0,5:1 a 10:1 con respecto a la noroximorфона.
8. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que la relación molar entre la noroximorфона y el neutralizador de ácido es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2.
9. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la relación molar entre la noroximorфона y el haluro de ciclopropilmetilo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.
10. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 30-100°C.
11. El procedimiento conforme a la reivindicación 10, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo de aproximadamente 50-70°C, tal como en el intervalo de 50-55°C o 55-60°C o 60-65°C o 65-70°C.
12. El procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la naltrexona formada se aísla mediante un método que comprende las etapas siguientes:
 - a) mezclar la mezcla de reacción con un ácido,
 - b) concentrar la mezcla de reacción,
 - c) mezclar la mezcla resultante con agua,
 - d) mezclar opcionalmente la mezcla de reacción con un ácido,
 - e) tratar opcionalmente la mezcla con carbón,
 - f) mezclar la mezcla resultante con una base,
 - g) aislar el sólido resultante,
 - h) suspender opcionalmente el sólido en agua, mezclar con ácido seguido de mezclar con base y luego aislar el sólido resultante,
 - i) secar el sólido.
13. Un procedimiento para la fabricación de nalmefeno que comprende las etapas de:
 - i) fabricar naltrexona mediante un procedimiento conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-12,
 - ii) elaborar adicionalmente la naltrexona obtenida de i) hasta el nalmefeno, opcionalmente mediante la reacción de Wittig.
14. El procedimiento conforme a la reivindicación 13, que comprende las etapas posteriores siguientes:

- iii) precipitar nalmeveno como una sal farmacéuticamente aceptable,
- iv) purificar opcionalmente la sal de nalmeveno obtenida.