

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022266

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.11.30

(21) Номер заявки
201390658

(22) Дата подачи заявки
2011.11.04

(51) Int. Cl. C07D 489/12 (2006.01)
C07D 489/08 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА

(31) РА 2010 01007; РА 2011 00396

(32) 2010.11.05; 2011.05.25

(33) DK

(43) 2013.11.29

(86) PCT/DK2011/000128

(87) WO 2012/059103 2012.05.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

(72) Изобретатель:
Де Фавери Карла, Хубер Флориан
Антон Мартин, Стиванелло Мариано
(IT)

(74) Представитель:
Дементьев В.Н., Клюкин В.А.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Соболев А.Ю., Лыу Т.Н., Глухарёва
А.О., Захарова Н.С. (RU)

(56) WO-A2-2010039209
WO-A1-9105768

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения налтрексона [17-(циклопропилметил)-4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] из нороксиморфона [4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] алкилированием циклопропилметилгалогенидом.

B1

022266

022266

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения налтрексона [17-(циклопропилметил)-4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] из нороксиморфона [4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] алкилированием циклопропилметилгалогенидом.

Уровень техники, предшествующий изобретению

Налмефен представляет собой известный антагонист опиоидного рецептора, который может ингибировать фармакологические действия вводимых опиоидных агонистов и эндогенных агонистов, производных опиоидной системы.

Клиническая пригодность налмефена в качестве антагониста заключается в его способности быстро (и избирательно) отменять действия этих опиоидных агонистов, включая часто наблюдаемые депрессии центральной нервной системы и дыхательной системы.

Налмефен был разработан преимущественно как гидрохлоридная соль для применения при лечении алкогольной зависимости, где он показал хорошее действие в дозе от 10 до 40 мг, принимаемой, когда пациент испытывает тягу к алкоголю (Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), vol. 31 No. 7. Pp. 1179-1187). Кроме того, налмефен также исследовали для лечения других пристрастных поведений, таких как патологическое пристрастие к азартным играм и пристрастие к покупкам. При тестировании лекарственного средства в этих экспериментальных программах, налмефен использовали, например, в форме парентерального раствора (RevexTM).

Налмефен представляет собой опиатное производное, полностью аналогичное структурой опиатному антагонисту налтрексону. Преимущества налмефена по сравнению с налтрексоном включают большее время полужизни, более высокую пероральную биодоступность и отсутствие печеночной токсичности.

Налмефен можно получать из налтрексона реакцией Виттинга. Способы получения налмефена из налтрексона реакцией Виттинга описаны Hanh et al., (J. Med. Chem., 18, 259-262(1975), Mallinckrodt (US 4,751,307), Meltzner et al., (патент США № 4535157) и H. Lundbeck (WO 2010/136039). Указанными выше способами получают свободное основание налмефена, которое затем можно преобразовывать в гидрохлоридную соль общепринятыми способами.

Налтрексон можно получать из нороксиморфона различными способами прямого и непрямого алкилирования. Один из способов заключается в прямом алкилировании нороксиморфона циклопропилметилбромидом. Rice описал этот способ в основных терминах в WO 91/05768.

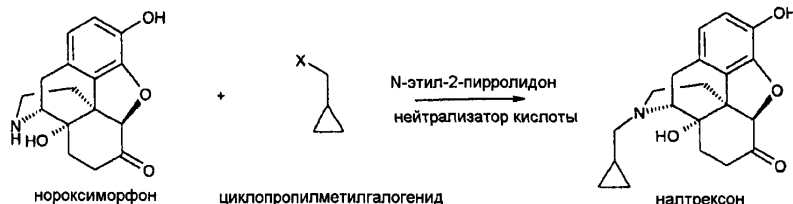
Sanofi-Aventis (WO 2008/034973) описывает способ получения налтрексона с выходом продукта 88,6% посредством взаимодействия гидрохлорида нороксиморфона с циклопропилметилбромидом до диметилацетамида в присутствии бикарбоната натрия. Cilag (WO 2008/138605) описывает N-алкилирование нороксиморфона циклопропилметилбромидом в N-метилпирролидоне в присутствии бикарбоната натрия. Mallinckrodt (WO 2010/039209) описывает N-алкилирование нороксиморфона циклопропилметилбромидом в присутствии протонного растворителя. В конкретных примерах в WO 2010/039209 описано добавление воды, изопропанола или этанола в качестве протонного растворителя.

В данной области существует необходимость в улучшении способа получения налтрексона высокой чистоты и/или поиска альтернативных способов получения налтрексона. В частности, существует необходимость в способе, который является легко применимым в промышленном масштабе.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения налтрексона [17-(циклопропилметил)-4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] из нороксиморфона [4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] алкилированием нороксиморфона циклопропилметилгалогенидом в N-этил-2-пирролидоне, как проиллюстрировано на схеме 1 ниже.

Схема 1



X выбран из Br, Cl и I.

В одном из вариантов осуществления полученный способ по изобретению налтрексон дополнительно обрабатывают, например, проводя реакцию Виттинга с получением налмефена.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к способу получения налмефена, включающему стадии i) получения налтрексона способом по изобретению, ii) дополнительную обработку полученного на стадии i) налтрексона до налмефена необязательно проведением реакции Виттинга.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к налтрексону, получаемому непосредственно способом по изобретению.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к налмефену, получаемому из налтрексона, где указанный налтрексон получают непосредственно способом по изобретению.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей полученный из налтрексона налмефен, где указанный налтрексон получают непосредственно способом по изобретению.

Определения

Предполагают, что на всем протяжении описания термины "налтрексон" и "налмефен" включают любые формы соединений, такие как свободное основание и фармацевтически приемлемые соли. Свободное основание и фармацевтически приемлемые соли включают безводные формы и сольватированные формы, такие как гидраты. Безводные формы и сольваты включают аморфные и кристаллические формы. В конкретном варианте осуществления налтрексон находится в форме свободного основания. В конкретном варианте осуществления налмефен находится в форме гидрохлорида.

В настоящем контексте примеры "циклопропилметилгалогениды" включают циклопропилметилбромид, циклопропилметилхлорид, циклопропилметилйодид. В конкретном варианте осуществления термин "циклопропилметилгалогенид" относится к циклопропилметилбромиду.

В настоящем контексте "непротонный растворитель" относится к любому непротонному растворителю. Неограничивающие примеры непротонных растворителей включают углеводороды, кетоны, сложные эфиры и простые эфиры. В конкретном варианте осуществления термин "непротонный растворитель" относится к толуолу.

В настоящем контексте "нейтрализатор кислоты" относится к соединению, выбранному из органических и неорганических оснований и их комбинаций. Примеры включают боратные соли, фосфатные соли, бикарбонатные соли (такие как KHCO_3 , NaHCO_3 , LiHCO_3 и т.п.), карбонатные соли (такие как K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 и т.п.), органические основания (такие как пиридин, триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диметиламинопиридин) и смеси любых из указанных выше соединений. В конкретном варианте осуществления термин "нейтрализатор кислоты" относится к KHCO_3 . В другом конкретном варианте осуществления термин "нейтрализатор кислоты" относится к N,N-диизопропилэтиламину.

В настоящем контексте термин "химически чистый" имеет свое обычное значение в данной области. Таким образом, получаемое соединение, которое является по меньшей мере на 98% химически чистым, содержит не более 2% химических примесей. Химическую чистоту можно определять, например, ВЭЖХ. В настоящем контексте химическую чистоту определяют % площади ВЭЖХ.

Подробное описание изобретения

Авторы изобретения обнаружили улучшенный способ получения налтрексона [17-(циклопропилметил)-4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] из нороксиморфона [4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] алкилированием циклопропилметилгалогенидом в N-этил-2-пирролидоне. Авторы изобретения обнаружили, что при проведении алкилирования в N-этил-2-пирролидоне кинетику реакции можно эффективно контролировать и получать налтрексон в виде химически чистого соединения с высоким выходом продукта.

В кратком изложении нороксиморфон смешивают с циклопропилметилгалогенидом в N-этил-2-пирролидоне. В предпочтительном варианте осуществления реакцию проводят в присутствии нейтрализатора кислоты. Смесь нагревают до температуры в диапазоне от 30 до 100°C, предпочтительно в диапазоне 50-70°C, таком как в диапазоне 50-60°C. Время реакции подбирают для получения обоснованно высокой конверсии. Необязательно в смесь дополнительно добавляют циклопропилметилгалогенид и необязательно смесь дополнительно нагревают для увеличения конверсии.

Полученный налтрексон выделяют способом, включающим следующие стадии:

- а) смешивания реакционной смеси с кислотой;
- б) концентрирования реакционной смеси;
- в) смешивания получаемой смеси с водой;
- г) необязательно смешивания реакционной смеси с кислотой;
- д) необязательно обработки смеси древесным углем;
- е) смешивания получаемой смеси с основанием;
- ж) выделения получаемого твердого вещества;
- з) необязательно суспендирования твердого вещества в воде, смешивания с кислотой с последующим смешиванием с основанием, а затем выделения получаемого твердого вещества;
- и) сушки твердого вещества.

В одном из вариантов осуществления до взаимодействия с циклопропилметилгалогенидом нороксиморфон смешивают с N-этил-2-пирролидоном и непротонным растворителем, после чего смесь нороксиморфона, N-этил-2-пирролидинона и непротонного растворителя концентрируют, например, перегонкой в вакууме.

Способом по настоящему изобретению постоянно получают чистый налтрексон. Способом по изобретению контролируют содержание основной примеси, являющейся результатом алкилирования гидроксильной группы в фенольной молекуле.

Уровень примеси 3-циклопропилметилналтрексона в выделяемом налтрексоне составляет менее приблизительно 0,5% (по площади), как измерено ВЭЖХ. Способ по изобретению также обеспечивает эффективное удаление потенциально непрореагировавшего нороксиморфона в выделяемом налтрексоне.

Таким образом, налтрексон, полученный способом, описанным в настоящем изобретении, можно непосредственно использовать для получения налмефена, например, реакций Виттинга. Полученный таким образом налмефен можно преобразовывать в форму подходящей фармацевтически приемлемой соли, такой как гидрохлоридная соль. В конкретном варианте осуществления гидрохлорид налмефена получают в форме дигидрата.

Налмефен, полученный из налтрексона, получаемого способом по изобретению, может быть использован в фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель и/или растворитель и может находиться в виде твердой лекарственной формы, такой как таблетка, для перорального введения.

Способы получения твердых фармацевтических препаратов хорошо известны в данной области. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams Wilkins (2005). Твердые препараты, такие как таблетки, можно получать смешиванием активных ингредиентов с общепринятым носителем, таким как адъювант и/или разбавитель, а затем прессованием смеси на таблетировочной машине. Неограничивающие примеры адъювантов и/или разбавителей включают кукурузный крахмал, лактозу, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и т.п. Также можно использовать любой другой подходящий адъювант или вспомогательное вещество, такое как красящие вещества, ароматизирующие вещества и консерванты при условии, что они совместимы с активными ингредиентами. Таким образом, фармацевтические композиции по изобретению, как правило, содержат эффективное количество гидрохлорида налмефена и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Полученный гидрохлорид налмефена можно вводить любым подходящим путем, например, перорально или парентерально, и он может находиться в любой подходящей для такого введения форме, например, в форме таблеток, капсул, порошков, сиропов или растворов, или дисперсий для инъекции. В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит налмефен в терапевтически эффективном количестве. Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству/дозе соединения или фармацевтической композиции, которое является достаточным для вызывания эффективного ответа (т.е. биологического или терапевтического ответа ткани, системы, животного или человека, выявляемого исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом) после введения пациенту. "Терапевтически эффективное количество" изменяется в зависимости от, в частности, заболевания и его тяжести, и возраста, массы, физического состояния и восприимчивости подлежащего лечению пациента. Кроме того, "терапевтически эффективное количество" может изменяться, если соединение по изобретению объединяют с одним или более соединений: в таком случае количество добавляемого соединения должно быть более незначительным, таким как субэффективное количество.

Предпочтительно количество гидрохлорида налмефена в фармацевтической композиции в стандартной лекарственной форме представляет собой количество приблизительно от 10 приблизительно до 100 мг, такое как приблизительно от 10 приблизительно до 60 мг, например, приблизительно от 10 приблизительно до 40 мг или приблизительно 20 мг.

Полученный описанным выше способом гидрохлорид налмефена может являться активным ингредиентом в таблетках, где указанные таблетки дополнительно содержат безводную лактозу, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния и Opadry OY-S-28849.

Полученный гидрохлорид налмефена может являться ингредиентом в таблетках с композицией из табл. 1.

Таблица 1. Композиция таблетки налмефена, примерный вариант осуществления

Содержание	Количество
Дигидрат налмефена HCl	21,9 мг (~20 мг налмефена HCl)
Безводная лактоза	60,7 мг
Кросповидон	4,5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	61,4 мг
Стеарат магния	1,5 мг
Общая масса ядро	150 мг
Opadry OY-S-28849 White, состоящий из: гипромеллозы (5 мПа·с) Macrogol 400 диоксида титана (E171)	4,5 мг
Вода, очищенная	в достаточном количестве
Общая масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	154,5 мг
Стеарат магния	в достаточном количестве

В частности, описанную выше фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать для снижения употребления алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью. Композицию, содержащую полученный описанным выше способом налмефен HCl, можно использовать для получения лекарственного средства для снижения употребления алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью.

Налмефен HCl, получаемый описанным выше способом, или его фармацевтическая композиция может использоваться для лечения алкогольной зависимости путем введения терапевтически эффективного количества налмефена HCl нуждающемуся в этом пациенту.

Термин "алкогольная зависимость" является общеизвестным термином для специалиста. В исправленном 4-м издании Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- IVTR) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000) термин "алкогольная зависимость" определяют как наличие трех или более семи областей снижения качества жизни, связанного с алкоголем в один и тот же период продолжительностью 12 месяцев. Эти снижения качества жизни включают толерантность, подтверждение абстинентного синдрома, когда прекращают принимать или уменьшают прием алкоголя, потенциальное нарушение жизненной деятельности, связанное с затратой большого количества времени на прием алкоголя, и возврат к приему несмотря на выраженное проявление физических или психологических проблем.

Все цитируемые в настоящем описании ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, таким образом, полностью включены посредством ссылки и в той же степени как, если бы каждую ссылку отдельно и конкретно указывали для включения посредством ссылки и полностью описывали в настоящем описании (насколько это разрешено законом) , несмотря на какую-либо отдельно предоставленную вставку конкретных документов, сделанную где-либо в настоящем описании.

Следует понимать, что использование терминов в единственном числе и аналогичные обозначения в отношении описания изобретения включает формы единственного и множественного числа, если не указано иное в настоящем описании или если явно не противоречит контексту. Например, фразу "соединение" следует понимать как различные "соединения" по изобретению или конкретно описываемый аспект, если не указано иное.

Описание в настоящем описании любого аспекта или аспектов изобретения с использованием терминов, таких как "содержащий", "обладающий", "включающий" или "состоящий" в отношении элемента или элементов предназначено для подтверждения аналогичного аспекта или аспектов изобретения, которые "состоят из", "состоят преимущественно из" или "по существу содержат" конкретный элемент или элементы, если не указано иное или явно не противоречит контексту (например, композицию, описываемую в настоящем описании, как содержащую конкретный элемент, следует понимать как так же описывающую композицию, состоящую из такого элемента, если не указано иное или явно не противоречит контексту).

Следует понимать, что различные аспекты, варианты осуществления, реализации и признаки изобретения, указанные в настоящем описании, могут быть описаны в заявке раздельно или в любом сочетании.

Варианты осуществления изобретения

Ниже описаны варианты осуществления изобретения. Первый вариант осуществления обозначен E1, второй вариант осуществления обозначен E2 и т.д.

E1. Способ получения налтрексона, включающий взаимодействие нороксиморфона с циклопропилметилгалогенидом в присутствии N-этил-2-пирролидона.

E2. Способ по варианту осуществления 1, где реакцию проводят в присутствии нейтрализатора кислот.

E3. Способ по варианту осуществления 2, где нейтрализатор кислоты представляет собой неорганическое или органическое основание или их смесь.

E4. Способ по любому из вариантов осуществления 2-3, где нейтрализатор кислоты представляет собой N,N-диизопропилэтиламин.

E5. Способ по любому из вариантов осуществления 2-3, где нейтрализатор кислоты представляет собой бикарбонат калия.

E6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, где циклопропилметилгалогенид представляет собой циклопропилметилбромид.

E7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, где реакцию проводят в присутствии непротонного растворителя.

E8 . Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где до реакции с циклопропилметилгалогенидом нороксиморфон смешивают с N-этил-2-пирролидоном и непротонным растворителем, после чего смесь нороксиморфона, N-этил-2-пирролидинона и непротонного растворителя концентрируют.

E9. Способ по варианту осуществления 8, где указанную смесь нороксиморфона, N-этил-2-пирролидинона и непротонного растворителя концентрируют перегонкой в вакууме.

E10. Способ по любому из вариантов осуществления 7-9, где непротонный растворитель представляет собой толуол.

E11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, где N-этил-2-пирролидон используют в массе с массовым отношением от 0,5:1 до 10:1 в отношении нороксиморфона.

E12. Способ по варианту осуществления 11, где N-этил-2-пирролидон используют в массе с массовым отношением от 1:1 до 5:1 в отношении нороксиморфона.

E13. Способ по варианту осуществления 12, где N-этил-2-пирролидон используют в массе с массовым отношением приблизительно 3:1 в отношении нороксиморфона.

E14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где молярное отношение нороксиморфона к нейтрализатору кислоты составляет приблизительно от 1:0,5 приблизительно до 1:2.

E15. Способ по варианту осуществления 14, где молярное отношение нороксиморфона к нейтрализатору кислоты составляет приблизительно от 1:1 приблизительно до 1:2.

E16. Способ по варианту осуществления 15, где молярное отношение нороксиморфона к нейтрализатору кислоты составляет приблизительно от 1:1 приблизительно до 1:1,5.

E17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, где молярное отношение нороксиморфона к циклопропилметилгалогениду составляет приблизительно от 1:1 приблизительно до 1:2.

E18. Способ по варианту осуществления 17, где молярное отношение нороксиморфона к циклопропилметилгалогениду составляет приблизительно от 1:1 приблизительно до 1:1,5.

E19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где температура реакции находится в диапазоне приблизительно 30-100°C.

E20. Способ по варианту осуществления 19, где температура реакции находится в диапазоне приблизительно 50-70°C, таком как в диапазоне 50-55°C или 55-60°C, или 60-65°C, или 65-70°C.

E21. Способ по любому из вариантов осуществления 19-20, где температура реакции находится в диапазоне приблизительно 50-60°C.

E22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где реакция протекает в течение по меньшей мере 8 ч так, как в диапазоне 8-48 ч, таком как 8-12 ч, 12-16 ч, 16-20 ч, 20-24 ч, 24-28 ч, 28-32 ч, 32-36 ч, 36-40 ч, 40-44 ч или 44-48 ч.

E23. Способ по варианту осуществления 22, где реакция протекает в течение периода времени в диапазоне приблизительно 12-24 ч.

E24. Способ по варианту осуществления 23, где реакция протекает в течение периода времени в диапазоне приблизительно 16-20 ч.

E25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, где полученный налтрексон выделяют способом, включающим следующие стадии:

- a) смешивания реакционной смеси с кислотой;
- b) концентрирования реакционной смеси;
- c) смешивания получаемой смеси с водой;
- d) необязательно смешивания реакционной смеси с кислотой;
- e) необязательно обработки смеси древесным углем;
- f) смешивания получаемой смеси с основанием;
- g) выделения получаемого твердого вещества;
- h) необязательно суспендирования твердого вещества в воде, смешивания с кислотой с последующим смешиванием с основанием, а затем выделения получаемого твердого вещества;
- i) сушки твердого вещества.

E26. Способ по варианту осуществления 25, где кислота на стадиях a), d) и h) представляет собой соляную кислоту.

E27. Способ по любому из вариантов осуществления 25-26, где основание на стадиях f) и h) представляет собой гидрохлорид аммония.

E28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где образование 3-циклопропилметилналтрексона составляет менее приблизительно 0,5% (по площади).

E29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где нороксиморфон используют в качестве исходного вещества в форме его свободного основания или его гидрохлоридной соли.

E30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, где налтрексон получают в виде свободного основания.

E31. Способ по варианту осуществления 30, где свободное основание налтрексона получают в виде гидрата.

E32. Способ по варианту осуществления 31, где гидрат свободного основания налтрексона представляет собой моногидрат.

E33. Способ по варианту осуществления 32, где моногидрат свободного основания налтрексона получают в кристаллической форме.

E34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, где полученный способом налтрексон дополнительно обрабатывают с получением налмефена.

E35. Способ по варианту осуществления 34, где полученный способом налтрексон дополнительно обрабатывают, проводя реакцию Виттинга с получением налмефена.

Примеры

Изобретение проиллюстрировано следующими ниже неограничивающими примерами. Хроматографические условия ВЭЖХ:

Колонка	Zorbax Eclipse XDB, 150x4,6 мм, 5 мкм
	или эквивалентная
Подвижная фаза А	Буфер
Подвижная фаза	Ацетонитрил
Буфер	1,1 г октансульфоната натрия, растворенного в 1 л воды, рН доведен до 2,3 H_3PO_4
Температура колонки	35 °С
Детектор	УФ при 230 нм
Скорость поток	1,2 мл/мин
Объем впрыска	20 мкл
Время анализа	45 минут

Таблица 2. Градиент ВЭЖХ

Время	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	90	10
45	55	45

Пример 1.

Смесь нороксиморфона (52,7 г), N-этил-2-пирролидона (100 мл) и толуола (100 мл) концентрировали в вакууме при 80°C. Смесь разбавляли толуолом (100 мл) и снова концентрировали.

Суспензию разбавляли N-этил-2-пирролидоном (50 мл). Добавляли бикарбонат калия (24,4 г) и циклопропилметилбромид (29,3 г) и нагревали смесь до 55°C в течение 23 ч. Состав реакционной смеси проверяли ВЭЖХ (% по площади): налтрексон 97,3%, нороксиморфон 1,4%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,4%.

Пример 2.

Нороксиморфон (51,5 г) в N-этил-2-пирролидоне (168 мл) и толуоле (100 мл) концентрировали в вакууме при 80-85°C. Добавляли толуол (200 мл) и повторяли вакуумную перегонку. Добавляли бикарбонат калия (24,4 г) и циклопропилметилбромид (29,3 г) и нагревали смесь до 60°C, и поддерживали при такой температуре в течение 22 ч. Дополнительно вводили циклопропилметилбромид (2,3 г) и перемешивали при 60°C еще в течение 5 ч. Состав реакционной смеси проверяли ВЭЖХ: нороксиморфон 1,5%, налтрексон 97,4% и 3-циклопропилметилналтрексон 0,3%. Реакционную смесь обрабатывали HCl 10% (88,9 г) и концентрировали в вакууме. Смесь охлаждали и разбавляли водой (1580 г). Добавляли 4% гидроксид аммония в воде в течение 3 ч, получая суспензию (рН 9,3). Перемешивали суспензию, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме при 60°C, получая 55,9 г налтрексона. Анализ ВЭЖХ (% по площади): налтрексон 99,0%, нороксиморфон 0,1%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,3%.

Пример 3.

Смесь нороксиморфона (52,7 г), бикарбоната калия (24,4 г) и циклопропилметилбромида (30,5 г) в N-этил-2-пирролидоне (150 мл) нагревали до 60°C в течение 17 ч. Состав реакционной смеси проверяли ВЭЖХ (% по площади): налтрексон 95,7%, нороксиморфон 2,9%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,3%.

Пример 4.

Нороксиморфон (52,7 г) в N-этил-2-пирролидоне (100 мл) и толуол (100 мл) концентрировали в вакууме. Добавляли толуол (100 мл) и повторяли вакуумную перегонку еще два раза. Смесь разбавляли N-этил-2-пирролидоном. Добавляли циклопропилметилбромид (30,5 г) и N,N-диизопропилэтиламин (29,2 г) и нагревали смесь до 60°C, и поддерживали при такой температуре в течение 17 ч. Состав реакционной смеси проверяли ВЭЖХ (% по площади): налтрексон 95,0%, нороксиморфон 3,3%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,3%.

Пример 5.

Смесь нороксиморфона (60 кг, 0,209 кмоль), N-этил-2-пирролидинона (180 кг), циклопропилметилбромида (36,6 кг) и N,N-диизопропилэтиламина (35,1 кг) нагревали до 52-57°C в течение 20 ч и 10 мин. Затем смесь разбавляли раствором, полученным смешиванием соляной кислоты 37% (29 кг) и воды (79 кг). Низкокипящие соединения удаляли перегонкой в вакууме, поддерживая температуру ниже 70°C. После охлаждения до 25-30°C смесь дополнительно разбавляли водой (1910 кг). Затем добавляли 4% гидроксид аммония (199 кг) в течение 3 ч до рН 9-10 для осаждения продукта. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (2x120 кг) и сушили в вакууме при 60°C, получая 68,5 кг налтрексона (молярный выход продукта 93,2%). Анализ ВЭЖХ (% по площади): налтрексон 99,1%, нороксиморфон

0,11%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,41%.

Пример 6.

Смесь нороксиморфона (60 кг, 0,209 кмоль), N-этил-2-пирролидинона (180 кг), циклопропилметилбромид (36,6 кг) и N,N-диизопропилэтиламина (35,1 кг) нагревали до 52-57°C в течение 18 ч и 30 мин. Затем смесь разбавляли раствором, полученным смешиванием соляной кислоты 37% (29 кг) и воды (79 кг). Низкокипящие соединения удаляли перегонкой в вакууме, поддерживая температуру ниже 70°C. После охлаждения до 25-30°C смесь дополнительно разбавляли водой (1910 кг). Затем добавляли 4% гидрохлорид аммония (199 кг) в течение 3 ч до pH 9-10 для осаждения продукта. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (2×120 кг) и сушили в вакууме при 60°C, получая 69 кг налтрексона (молярный выход продукта 8 9,7%). Анализ ВЭЖХ (% по площади): налтрексон 99,1%, нороксиморфон 0,09%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,41%.

Пример 7.

Смесь нороксиморфона (62 кг), N-этил-2-пирролидинона (186 кг), циклопропилметилбромид (37,8 кг) и N,N-диизопропилэтиламина (36,2 кг) нагревали до 52-57°C в течение 24 ч и 45 мин. Затем смесь разбавляли раствором, полученным смешиванием соляной кислоты 37% (30 кг) и воды (82 кг). Низкокипящие соединения удаляли перегонкой в вакууме, поддерживая температуру ниже 70°C. После охлаждения до 25-30°C смесь дополнительно разбавляли водой (1975 кг). Затем добавляли 4% гидрохлорид аммония (206 кг) в течение 3 ч до pH=9-10 для осаждения продукта. Твердое вещество фильтровали, промывали водой (2×124 кг) и сушили в вакууме при 60°C, получая 71,3 кг налтрексона (молярный выход продукта 89,6%). Анализ ВЭЖХ (%по площади): налтрексон 99,45%, нороксиморфон 0,16%, 3-циклопропилметилналтрексон 0,28%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения налтрексона, включающий взаимодействие нороксиморфона с циклопропилметилгалогенидом в присутствии N-этил-2-пирролидона.
2. Способ по п.1, где реакцию проводят в присутствии нейтрализатора кислоты.
3. Способ по п.2, где нейтрализатор кислоты представляет собой неорганическое или органическое основание или их смесь.
4. Способ по любому из пп.1-3, где циклопропилметилгалогенид представляет собой циклопропилметилбромид.
5. Способ по любому из пп.1-4, где до реакции с циклопропилметилгалогенидом нороксиморфон смешивают с N-этил-2-пирролидоном и непротонным растворителем, после чего смесь нороксиморфона, N-этил-2-пирролидинона и непротонного растворителя концентрируют.
6. Способ по любому из пп.1-5, где N-этил-2-пирролидон используют в массе с массовым отношением от 0,5:1 до 10:1 в отношении нороксиморфона.
7. Способ по любому из пп.1-6, где молярное отношение нороксиморфона к нейтрализатору кислоты составляет от 1:0,5 до 1:2.
8. Способ по любому из пп.1-7, где молярное отношение нороксиморфона к циклопропилметилгалогениду составляет от 1:1 до 1:2.
9. Способ по любому из пп.1-8, где температура реакции находится в диапазоне 30-100°C.
10. Способ по п.9, где температура реакции находится в диапазоне 50-70°C, таком как в диапазоне 50-55°C или 55-60°C, или 60-65°C, или 65-70°C.
11. Способ по любому из пп.1-10, где полученный налтрексон выделяют способом, включающим следующие стадии:
 - a) смешивание реакционной смеси с кислотой;
 - b) концентрирование реакционной смеси;
 - c) смешивание получаемой смеси с водой;
 - d) необязательно смешивание реакционной смеси с кислотой;
 - e) необязательно обработка смеси древесным углем;
 - f) смешивание получаемой смеси с основанием;
 - g) выделение получаемого твердого вещества;
 - h) необязательно суспендирование твердого вещества в воде, смешивание с кислотой с последующим смешиванием с основанием, а затем выделение получаемого твердого вещества;
 - i) сушка твердого вещества.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2