

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992060 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.30

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

(22) Дата подачи заявки
2019.10.01

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАЛМЕФЕНА ИЗ НАЛТРЕКСОНА

(31) 2018135245

(32) 2018.10.05

(33) RU

(71) Заявитель:
ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ГИГИЕНЫ,
ПРОФПАТОЛОГИИ И ЭКОЛОГИИ
ЧЕЛОВЕКА" (RU)

(72) Изобретатель:

Кузнецов Виктор Анатольевич,
Криворотов Денис Викторович,
Щипалкин Андрей Александрович,
Абзианидзе Виктория Вадимовна,
Мартинovich Николай Николаевич,
Радилов Андрей Станиславович,
Рембовский Владимир Романович,
Дулов Сергей Анатольевич, Киселев
Дмитрий Борисович, Ерофеев
Геннадий Григорьевич (RU)

(57) Изобретение относится к улучшенному способу получения налмефена гидрохлорида - [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-6-метилморфинан-3,14-диол гидрохлорида] из налтрексона - [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] по реакции Виттига. В изобретении описаны преимущества использования в данном процессе реагента трет-бутилметилового эфира, 2-метил-2-метоксипропана, в котором крайне ограничено растворим налтрексон и хорошо растворим налмефен. Это позволяет эффективно и селективно проводить процесс получения налмефена по реакции Виттига в промышленных масштабах с высоким выходом целевого продукта и высокой степени чистоты.

A2

201992060

201992060

A2

УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НАЛМЕФЕНА ИЗ НАЛТРЕКСОНА.

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения налмефена гидрохлорида - [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорида] из налтрексона - [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-она] по реакции Виттига.

Способ, раскрытый в настоящем изобретении, хорошо приспособлен для крупномасштабного промышленного производства, обеспечивает высокий выход готового продукта и позволяет получать налмефен высокой степени чистоты, как в виде гидрохлоридной соли, так и в виде основания.

Налмефен является известным модулятором опиоидной системы с определенным рецепторным профилем μ , δ и κ , который может ингибировать фармакологическое действие как вводимых опиоидных агонистов, так и эндогенных агонистов, производимых опиоидной системой. Клиническое применение налмефена основано на его способности быстро и селективно устранять эффекты указанных опиоидных агонистов.

Налмефен был разработан в виде гидрохлоридной соли для применения в лечении алкогольной зависимости, где он показал хороший эффект при дозах от 10 до 40 мг, которые пациенту необходимо принимать, когда этот пациент испытывает тягу к алкоголю (Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), Vol. 31 (7): 1179-1187; Trial watch: Nalmefene reduces alcohol use in phase III trial, Nature reviews Drug discovery (2011) Vol. 10 (8): 566).

Налмефен является производным опиатов, родственным по своей структуре опиатному антагонисту налтрексону. Преимущества налмефена по сравнению с налтрексоном включают более длительный период полувыведения, более высокую биодоступность при пероральном приеме и отсутствие дозозависимой гепатотоксичности.

Налмефен может быть получен из налтрексона по реакции Виттига. Реакция Виттига является известным в уровне техники способом синтетического получения олефинов (Georg Wittig, Ulrich Schöllkopf (1954). "Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien I". Chemische Berichte 87: 1318).

Процесс по реакции Виттига обычно протекает следующим образом. Первоначально обрабатывают подходящую соль фосфония основанием, в результате чего, получают илид фосфора. Затем илид взаимодействует с субстратом, который включает карбонильную группу, с получением требуемого алкена.

Получение налмефена по реакции Виттига было ранее описано Ханом и Фишманом (Hahn and Fishman, J. Med. Chem. 1975, 18, 259-262). В этом способе налтрексон реагирует с илидом

фосфора, таким как метилентрифенилфосфоран, который получают при обработке метилтрифенилфосфоний бромида (МТФФБ русск., МТПРВ англ.) гидридом натрия (NaH) в ДМСО.

Данный метод имеет существенные недостатки, которые связаны с тем, что по реакции используется приблизительно 60-эквивалентный избыток илида и образуется большое количество фосфоросодержащих побочных продуктов, от которых требуется очистить налмефен с получением продукта необходимой чистоты. Также применение NaH крайне нежелательно на производстве из-за его высокой огнеопасности.

В патенте US 4535157 (Process for making 6-desoxy-6-methylenenaloxone and 6-desoxy-6-methylenenaltrexone, авторы MELTZER PETER; COE JOTHAM, KEY PHARMA, заявка US19830547676 01.11.1983) также описано получение налмефена по реакции Виттига. В способе по патенту, илид - метилентрифенилфосфоран получают при использовании трет-бутилата калия в качестве основания и тетрагидрофурана (ТГФ) в качестве растворителя.

Этот способ имеет существенный недостаток: крайне невыгодно использовать ТГФ в качестве растворителя в данном процессе, так как ТГФ смешивается с водой. Это приводит к тому, что требуются дополнительные стадии экстракции готового продукта большим количеством растворителя, который не смешивается с водой, что приводит к значительным дополнительным затратам.

В патенте US 4751307 (Wittig-reaction processes, автор WHITE CARL R, MALLINCKRODT INC, заявка US19870020064 27.02.1987) также описано получение налмефена при помощи реакции Виттига. Раскрыт способ, в котором синтез проводят с использованием анизол (метоксибензола) в качестве растворителя и KO-t-Bu в качестве основания. В данной реакции использовали приблизительно 4 экв. илида (метилентрифенилфосфорана). Продукт выделяли экстракцией в воде при кислом pH, а затем осаждали при основном pH, с получением налмефена в форме основания.

В ходе реакции образуется большое количество фосфиноксидных продуктов, при повышении pH данные примеси выпадают в осадок вместе с налмефеном. Это приводит к тому, что готовый продукт оказывается недостаточно чистым, как этого требуют фармакопейные стандарты.

В патенте EA19331 (ПОЛУЧЕНИЕ НАЛМЕФЕНА ГИДРОХЛОРИДА ИЗ НАЛТРЕКСОНА, авторы Де Фавери Карла, Казарин Мауро, Брузеган Микеле, заявка WO 2010/136039, Х. ЛУНДБЕКК А/С 02.12.2010) описан способ получения налмефена из налтрексона по реакции Виттига, где в качестве растворителя используется 2-метилтетрагидрофуран (МТГФ). Причем, МТГФ используется как при образовании илида фосфора, так и в последующей реакции между указанным илидом и налтрексоном. Способ включает следующие стадии: получение илида фосфора путем смешивания соли метилтрифенилфосфония с МТГФ и подходящим основанием с последующим добавлением смеси, включающей налтрексон и МТГФ, к смеси, полученной на

первой стадии. В данном патенте используется растворитель, ограниченно смешивающийся с водой – в данном процессе это приводит к наиболее эффективному способу последующей очистки целевого продукта, чем были известны ранее. Способ по патенту ЕА19331 выбран в качестве наиболее близкого аналога к заявляемому изобретению.

Указанный способ имеет следующие недостатки. Авторы настоящего изобретения повторили способ, раскрытый в патенте ЕА19331, и обнаружили, что на стадии разделения реакционной массы на органический и неорганический слой, разделение этих слоев происходит очень медленно, ввиду того, что образуется мелкодисперсная эмульсия (проиллюстрировано примером № 3, описанным ниже). Для промышленного производства это существенный недостаток, так как для лучшего разделения фаз требуется добавления насыщенного раствора хлорида натрия, что приводит к увеличению отходов, также увеличиваются время экстракции и потери целевого продукта.

Было обнаружено, что полученный гидрохлорид налмефена по методу, описанному в патенте ЕА19331 не является достаточно чистым и содержит примеси (в основном примеси налтрексона). Результаты эксперимента (пример № 3) показывают, что полученный гидрохлорид налмефена по методу, описанному в патенте ЕА 19331 содержит суммарно 5.77% примесей, а содержание в нём основной примеси налтрексона составляет 4.6%. Тогда как, в соответствии с нормативными документами и фармакопейными стандартами, содержание суммарно всех примесей должно быть не более 2,0 %, а примеси налтрексона – не более 0,5 %.

Поэтому, для получения фармакопейной субстанции гидрохлорида налмефена, как правило, необходимо проводить последующие стадии очистки продукта, например, методом переосаждения. Также, в качестве растворителя в способе по патенту ЕА 19331 используется достаточно дорогостоящий и труднодоступный растворитель МТГФ.

Таким образом, в данной области техники существует потребность в улучшении способа получения налмефена по реакции Виттига. В частности, существует потребность в улучшенном способе, который может быть легко применен в крупномасштабном промышленном производстве. В котором осуществлена и доказана возможность применения растворителя по своим свойствам, обеспечивающего более полноценное выделение готового продукта, а также обуславливающего его более высокую чистоту. А также более доступного и дешевого растворителя, не только с сохранением свойств готового продукта и характеристик процесса, но и с улучшением их. В способе, который обеспечивает легкое выделение налмефена в чистой форме, подходящей для ее превращения в конечную фармацевтическую форму в виде соли или основания.

Авторы настоящего изобретения выполнили указанную задачу, разработав усовершенствованный способ получения налмефена, который может применяться в

промышленном масштабе и приводит к очень чистому налмефену в виде гидрохлоридной соли и в форме основания.

Предпосылки создания изобретения.

Как показывает анализ уровня техники (соответствующие аналоги были приведены выше), полнота проведения и эффективность реакции Виттига обуславливается во многом выбором реагента, участвующего в реакции в качестве растворителя.

Например, использование в реакции Виттига растворителя ТГФ, смешивающегося с водой (патент US 4535157) приводит к тому, что большая часть готового продукта в ходе процесса переходит в водную фазу, поэтому существует необходимость проведения дополнительных трудозатратных стадий разделения, очистки реакционной смеси, экстракцией готового продукта большими количествами несмешивающихся с водой растворителей. (Пример № 4).

Авторы настоящего изобретения провели также эксперимент (Пример № 5) - синтез налмефена гидрохлорида в диэтиловом эфире. Данный растворитель показывает довольно хорошие экстрагирующие свойства, но в ходе проведения реакции было обнаружено, что при разложении избытка реактива Виттига водным раствором хлористого аммония происходит быстрый разогрев реакционной массы до 40-42 °C, приводящий к резкому вскипанию диэтилового эфира, что потребовало дополнительного охлаждения реакционной массы.

Авторы изобретения ЕА19331, выбранного наиболее близким аналогом к заявляемому изобретению, предлагают использовать растворитель 2-метилтетрагидрофуран (МТГФ), который является, хотя и в ограниченном количестве, но все – же смешивающимся с водой. И хотя, в данном случае это позволяет улучшить процесс по реакции Виттига, но из-за того, что часть готового продукта попадает в водную фазу, остается необходимость в стадии высаливания (добавление, например, хлористого натрия или других солей в раствор для увеличения степени извлечения целевого продукта). Также, есть трудности разделения фаз реакционной массы на этапах проведения процесса реакции Виттига, что приводит к дополнительным стадиям процесса. (Пример №3).

Таким образом, наиболее предпочтительным (хотя и имеющим свои недостатки) из всех описанных выше растворителей, используемых при промышленном производстве налмефена по реакции Виттига, является растворитель 2-метилтетрагидрофуран (МТГФ). Но, этот растворитель помимо некоторых недостатков, влияющих на ведение процесса, является еще и достаточно дорогим и малодоступным на рынке.

Таким образом, существует насущная потребность промышленного производства налмефена – поиск более дешевого и доступного растворителя. МТГФ является достаточно дорогим растворителем (цена на МТГФ составляет примерно 177 евро за 2.5 л, данные: каталог AlfaAesar (US), цены на реагенты по состоянию на 2018 год). Также, по крайней мере, для рынка России, МТГФ является труднодоступным реагентом. Так как промышленный синтез производства

налмефена требует затрат больших объемов растворителя: он применяется и на стадии образования илида, и на стадии получения готового продукта, использование более дешевого и доступного реагента в данном процессе привело бы к значительному удешевлению промышленного способа получения налмефена в целом.

Необходимо отметить, что 2-метилтетрагидрофуран (МТГФ), как правило производится с добавкой стабилизатора ВНТ (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола) в количестве 150-400ppm для предотвращения процессов окисления с образованием взрывоопасных перекисей (каталог AlfaAesar (US)). Добавка стабилизатора, такого как ВНТ или аналогичных может мешать протеканию процесса по реакции Виттига и приводить к образованию нежелательных примесей, что требует применения МТГФ абсолютизированного (перегнанного с осушителем), что приводит к значительному увеличению затрат.

Авторы настоящего изобретения поставили перед собой задачу усовершенствования проведения процесса получения налмефена по реакции Виттига путем поиска растворителя со свойствами, обеспечивающими возможность наиболее полного и эффективного выделения готового продукта в ходе реакции, сокращения и исключения некоторых стадий очистки и выделения готового продукта, наиболее полного выход целевого продукта. Расширение, удешевление и доступность сырьевой базы реагентов, участвующих в производстве налмефена.

Сущность изобретения.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что использование метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ) в качестве растворителя приводит к высокоэффективному процессу Виттига при получении налмефена. Фактически, использование МТБЭ в реакции Виттига не только приводит к эффективной реакции, но благодаря характерным свойствам МТБЭ, это также упрощает выделение образовавшегося продукта и повышает его качество и чистоту. Полный процесс и последующее выделение конечного продукта в требуемой фармацевтической форме в виде соли и с необходимой степенью чистоты могут быть выполнены в одну стадию с последующим получением основания налмефена из гидрохлоридной соли в случае необходимости.

Метил-трет-бутиловый эфир (трет-бутилметиловый эфир, 2-метил-2-метоксипропан, (МТБЭ русск., МТВЕ англ.), выбранный в качестве растворителя – представитель простых эфиров, растворитель с хорошими сольватирующими свойствами. Является широко доступным и относительно недорогим растворителем, пригодным для использования в крупнотонажных промышленных производствах. Данный растворитель практически не растворим в воде. В силу своих химических свойств МТБЭ, в отличие от МТГФ, значительно менее подвержен реакциям окисления с образованием взрывоопасных перекисей, поэтому его производят и реализуют без добавок стабилизаторов, таких как ВНТ (каталог AlfaAesar (US)), которые могут оказывать негативное влияние на реализацию процессов реакции Виттига. Отсутствие стабилизирующих

добавок и низкая гидрофильность растворителя позволяют исключать некоторые стадии очистки растворителя МТБЭ при проведении реакции по процессу Виттига, что удешевляет процесс.

В способе согласно настоящему изобретению реакция Виттига может быть проведена путем смешивания соли метилтрифенилфосфония с трет-бутилметилловым эфиром, 2-метил-2-метоксипропаном (МТБЭ) и подходящим основанием с получением илида метилентрифенилфосфорана. Образующийся в ходе реакции соли метилтрифенилфосфония с основанием (t-BuOK) илид реагирует с кетоном, в качестве которого выступает налтрексон с получением налмефена и оксида трифенилфосфина. Таким образом, настоящее изобретение относится к способу получения налмефена по реакции Виттига, который условно можно разделить на две стадии:

Стадию (I), в результате которой образуется илид фосфора, такой как метилентрифенилфосфоран. Его образование происходит путем смешивания подходящей соли фосфония, такой как соль метилтрифенилфосфония, с МТБЭ и подходящим основанием. И стадию (II), где к реакционной смеси, полученной на стадии (I) происходит добавление налтрексона, с целью получения налмефена. Предполагается, что указанные стадии могут быть проведены одновременно в одной и той же емкости, так и могут быть проведены последовательно.

Обычно солью фосфония, используемой на стадии (I), является галогенид метилтрифенилфосфония, такой как хлорид, бромид или иодид, более предпочтительно - метилтрифенилфосфонийбромид (МТФФБ). Соль фосфония, предпочтительно МТФФБ, обычно берут для проведения процесса по методу Виттига в избытке по отношению к налтрексону. Эквивалентные соотношения соли метилтрифенилфосфония относительно налтрексона составляют от приблизительно 1:1 до приблизительно 4:1, более предпочтительно приблизительно 3:1. Объем МТБЭ относительно соли метилтрифенилфосфония (предпочтительно (МТФФБ), используемой на стадии (I), составляет (об./мас.) от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1, предпочтительно приблизительно 10:1.

С целью получения илида, соль метилтрифенилфосфония обрабатывают основанием, предпочтительно трет-бутилатом калия (t-BuOK), но не исключая другие сильные основания. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, основание используется в 10% избытке относительно соли метилтрифенилфосфония. Конечную смесь, полученную на стадии (I) перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч, более предпочтительно в течение примерно 2 ч. Реакционную смесь, полученную на стадии (II) перемешивают в течении 1-2 часов, до практически полного превращения налтрексона в налмефен, более предпочтительно в течение примерно 2 ч.

Полная реакция получения налмефена может быть проведена при температуре в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 50°C, наиболее предпочтительно проводить процесс без нагрева, при комнатной температуре, например, в пределах от 20 до 25°C.

Авторы изобретения обнаружили, что можно улучшить процесс производства налмефена и получить более чистый целевой продукта путем выбора растворителя, в котором будет крайне ограниченно растворим исходный продукт налтрексон, но хорошо будет растворим целевой продукт – налмефен. Авторы провели серию экспериментов с различными растворителями и обнаружили, что растворитель метилтретбутиловый эфир (МТБЭ) наиболее полно отвечает указанным требованиям и позволяет получить многие преимущества ведения процесса, описанные в настоящем изобретении.

Таким образом, в ходе реакции протекают следующие процессы, обуславливающие новый технический результат изобретения. Растворитель МТБЭ, который по сути является реагентом, в котором протекает процесс получения налмефена по реакции Виттига, практически нерастворим или очень ограниченно растворим в воде. Это приводит к тому, что эффективно идет разделение фаз продуктов, участвующих в реакции и целевого продукта, что приводит к выходу более чистого целевого продукта за счет уменьшения протекания побочных реакций и пониженной растворимости в МТБЭ некоторых примесей, содержащихся в налмефене, таких как налтрексон. За счет того, что растворитель подобран таким образом, что исходные продукты реакции и илид, и налтрексон крайне ограниченно растворимы в МТБЭ, реакция проходит с относительно низкой скоростью, но более высокой конверсией и получением более чистого продукта, с разделением фаз на твердую (суспензия, которую образуют илид и налтрексон) и жидкую, которую образует МТБЭ и образовавшийся целевой продукт налмефен. Фактически, при взаимодействии илида и налтрексона в так называемой, твердой фазе, происходит образование целевого продукта налмефена. Причем, благодаря тому, что налмефен является хорошо растворимым в МТБЭ веществом, он сразу переходит в жидкую фазу. Таким образом, весь образовавшийся целевой продукт налмефен, практически моментально удаляется из сферы реакции, растворяясь неограниченно в МТБЭ, что препятствует образованию побочных продуктов реакции и, соответственно, приводит к продукту с высокой степенью чистоты.

В процессах, касающихся производства налмефена в предыдущем уровне техники, реакцию старались проводить в таких условиях, чтобы налтрексон был полностью растворен. При проведении процесса в таких условиях, когда налтрексон находится в растворе, он, и образовавшийся целевой продукт налмефен вступают в побочные реакции с исходными продуктами и продуктами реакции, что приводит к необходимости проведения дополнительных стадий очистки.

При способе ведения процесса по изобретению, благодаря тому, что налмефен быстро удаляется из сферы реакции, практически исключается его взаимодействие с налтрексоном, находящимся

в твердой фазе, и образование других побочных соединений. Это приводит к получению более чистого продукта, что крайне важно для фармакопейной субстанции.

В образовавшемся, при разложении реакционной массы процесса по реакции Виттига водой или водным раствором хлорида аммония (NH_4Cl), верхнем органическом слое находятся примеси, растворимые в МТБЭ, а именно: трифенилфосфин оксид (продукт разложения иллада и интермедиата, образующегося в ходе реакции Виттига), а также непрореагировавший налтрексон, который, как уже говорилось выше, плохо растворим в МТБЭ. Непрореагировавший налтрексон является основным побочным соединением реакции и основной примесью в налмефене, которую необходимо удалить для дальнейшего получения готового продукта требуемой чистоты. В способе по изобретению, непрореагировавший налтрексон, практически весь остается в сфере реакции, в так называемой твердой фазе и из – за своей плохой растворимости в растворителе МТБЭ практически не имеет возможности перейти в жидкую фазу, то есть в раствор с МТБЭ, где находится образовавшийся целевой продукт налмефен. Что практически полностью позволяет исключить взаимодействие образовавшегося налмефена с налтрексоном, то есть снизить до минимума побочные реакции процесса. Что позволяет с использованием растворителя МТБЭ, получать налмефен, содержащий значительно меньшие количества примеси налтрексона, то есть лучшего качества, чем при использовании растворителей, хорошо растворяющих налтрексон.

В водной фазе содержится только водорастворимые неорганические соединения, образовавшиеся при разложении реактива Виттига (KOH , KCl , NH_4OH и т. д.). Это позволяет наиболее легко и эффективно разделить указанные фазы при последующих стадиях очистки.

Также, благодаря тому, что налтрексон практически нерастворим в МТБЭ, появилась возможность вводить его в реакционную массу в твердой фазе, предварительно не растворяя в растворителе.

Это является одним из аспектов настоящего изобретения. Например, в изобретении по патенту ЕА 19331, на стадии загрузки налтрексона в реакционную массу, проводят его предварительное растворение в МТГФ. На стадии воспроизведения реакции в лабораторных условиях это не вызывает больших трудностей, но при проведении реакции в промышленных масштабах это приводит к значительным временным затратам на растворение налтрексона в МТГФ, последующее введение этого раствора в реакционную массу – это довольно медленный процесс. Загрузка же налтрексона в твердой фазе одной порцией в емкость реактора позволяет значительно снизить объем реакционной массы и время на загрузку компонента.

Для получения налмефена фармакопейного качества требуется очистка реакционной массы от побочных соединений.

Изобретение также относится к способу выделения налмефена, полученного на стадии (II), включающему следующие стадии:

- а) смешивание водного раствора, включающего хлорид аммония (NH_4Cl), с реакционной массой, полученной на стадии (II);
- б) отделение органической фазы, полученной на стадии а) и
- в) промывка смеси, полученной на стадии б), водой и отделение органической фазы;
- г) необязательно, осушка смеси органической фазы, полученной на стадии в), подходящими осушителями, забирающими на себя остатки воды, таких как сульфаты натрия, калия, магния, NaOH , KOH , молекулярные сита, цеолиты и др. с их последующим отделением методом фильтрования через фильтрующий материал;
- д) упаривание органической фазы, полученной на стадии б) или в), или г) в вакууме с целью удаления летучих компонентов
- е) разбавление остатка, полученного на стадии д), одним или более подходящими органическими растворителями;
- ж) добавление хлористого водорода (HCl) к смеси, полученной на стадии е);
- з) выделение полученного твердого вещества;
- и) сушка конечного твердого вещества.

Отделенная органическая фаза (стадия б или в), содержащая налмефен и плохо растворимые в МТБЭ остатки (в том числе налтрексона) может быть высушена осушителями и отфильтрована от компонентов, не растворенных в МТБЭ (стадия г).

Отделенная органическая фаза (стадия б или в) содержит налмефен и может быть сконцентрирована в вакууме с получением остатка (стадия д).

Полученный на стадии д) конечный остаток, может быть растворен в подходящем органическом растворителе (стадия е). Подходящие растворители включают галогенированные углеводороды, ацетон, спирты, эфиры, сложные эфиры, кетоны и ароматические углеводороды. Предпочтительными растворителями являются ацетон. Также предпочтительно: этилацетат, МТГФ, диэтиловый эфир, 2-пропанол, толуол или дихлорметан или комбинация перечисленных растворителей.

Далее органический раствор обрабатывают хлористым водородом (HCl) для осаждения налмефена в виде гидрохлоридной соли (стадия е). Кислота может быть добавлена в виде газа или раствора в органическом растворителе, или в виде концентрированного водного раствора хлористо-водородной кислоты. При использовании хлористо-водородной кислоты концентрация HCl обычно составляет от приблизительно 30 до приблизительно 37% в воде, более предпочтительно приблизительно 37% в воде. Образование гидрохлоридной соли проводят при температуре в пределах от приблизительно 0 до приблизительно 40°C, предпочтительно при 20-30°C, при интенсивном перемешивании. Продукт гидрохлорид налмефена кристаллизуется в ходе добавления кислоты.

Полученную суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч, либо в пределах от 1 до примерно 5 ч, либо в пределах от 1 до примерно 3 ч. Образовавшееся в результате твердое вещество затем может быть выделено, например, с помощью фильтрования и промывки продукта соответствующими растворителями, такими как галогенированные углеводороды, спирты, эфиры, кетоны, сложные эфиры или ароматические углеводороды. Предпочтительными растворителями являются ацетон, этилацетат, МТГФ, диэтиловый эфир, 2-пропанол, толуол или дихлорметан или комбинация перечисленного. Предпочтительно используется ацетон. Продукт может быть высушен, например, в вакууме.

Налмефен гидрохлорид, полученный согласно способу настоящего изобретения, может быть превращен в форму, также подходящую для фармацевтической композиции, такую как основание.

Налмефен гидрохлорид, полученный в вышеописанном процессе Виттига, может быть превращен в основание налмефена способом, описанным в примере № 2 настоящего патента. В раствор налмефена добавляют любое подходящее для такого превращения основание: карбонат калия, гидроксид калия, карбонат натрия, триэтиламин и другие органические и неорганические основания. Преимущественно используется насыщенный водный раствор карбоната калия. В результате реакции нейтрализации основание налмефена выпадает в осадок из жидкой фазы и далее может быть отфильтровано или проэкстрагировано подходящими органическими растворителями, не смешивающимся с водой с его последующим удалением. Такими растворителями могут быть: галогенированные углеводороды, эфиры, кетоны, сложные эфиры или ароматические углеводороды. Предпочтительными растворителями являются этилацетат, диэтиловый эфир, МТГФ, толуол, дихлорметан или комбинация перечисленного. Предпочтительно используется дихлорметан.

Налмефен в виде свободного основания, как и в виде гидрохлорида, также востребован в фармацевтической промышленности. Субстанция используется или может быть использована при приготовлении композиций налмефена, имеющих более высокую биодоступность и/или время действия, чем налмефен гидрохлорид при некоторых путях поступления в организм человека или животных.

Налмефен гидрохлорид и налмефен основание, полученные согласно данному изобретению, можно вводить в организм человека или животных любым приемлемым путем: перорально, парентерально, а также сублингвально, трансбуккально, ректально, трансдермально, интраназально или ингаляционно. Возможно их применение в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, трансдермальных терапевтических систем, гелей, мазей, кремов, в виде подкожных имплантов, таблеток для рассасывания и микрокапсул, обеспечивающих проницаемость кожи, слизистых оболочек и биологических мембран, а также обеспечивающих требуемую фармакокинетику препарата в организм человека или животных.

Налмефен гидрохлорид и налмефен основание, полученные согласно данному изобретению могут быть использованы в фармацевтической композиции и могут быть представлены в любой пригодной для такого введения форме, например, (но не ограничиваясь), в форме таблеток, таблеток для рассасывания, капсул, порошков, растворов, сиропов, дисперсий и/или растворов для инъекций, включая ампулы, флаконы, картриджи, автоматические инъекторы: игольные и безигольные, преднаполненные шприцы и шприц-тюбики, системы позволяющие выполнять как инъекции, так и проводить введение фармацевтической композиции с помощью распылителей, атомайзеров или парентерально вводить их пролонгированные лекарственные формы.

Существующие фармацевтические композиции, как правило, содержат терапевтически эффективное количество гидрохлорида налмефена или налмефена основания и один или более фармацевтически приемлимый эксципиент, – носитель и/или растворитель. Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству/дозе соединения или фармацевтической композиции, которое достаточно для получения эффективного ответа при введении пациенту. Терапевтически эффективное количество может меняться, в зависимости от того, если соединение по изобретению будет объединено с другим соединением.

Фармацевтические композиции, содержащие налмефен гидрохлорид или налмефен основание, получаемые согласно данному изобретению, могут также содержать дополнительно один или несколько активных компонентов. Таких, например, как (но не ограничиваясь): антигистаминного, респираторного, стимулирующего, седативного, аналептического действия, стимуляторы дыхательной деятельности, антигипоксанта, глюкокортикостероиды, антиэметики и антибиотики, препараты, влияющие на опиоидные, гистаминовые, серотониновые, допаминовые и АМПА рецепторы.

Предполагается, что фармацевтическая композиция, содержащая налмефен гидрохлорид или налмефен основание, полученные способом по настоящему изобретению, может быть применена для уменьшения потребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью. Также, может быть применена в производстве лекарства (лекарств) для уменьшения потребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью. А также применена к способу лечения алкогольной зависимости, включающему введение терапевтически эффективного количества налмефена гидрохлорида или налмефена основания, полученных способом по настоящему изобретению, нуждающемуся в этом пациенту.

Также, предполагается, что фармацевтическая композиция, содержащая налмефен гидрохлорид или налмефен основание, полученные способом по настоящему изобретению, может быть применена в медицине и ветеринарии для лечения состояний, связанных с передозировкой и/или отравлениями опиоидными анальгетиками разной степени тяжести, в том числе острых отравлений опиоидными анальгетиками и лечения дыхательной недостаточности и остановки дыхания, вызванных приемом таких препаратов.

Предполагается, что налмефен гидрохлорид и/или налмефен основание, полученные способом по настоящему изобретению, могут быть использованы для получения их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств, солекарств и других соединений и композиций, которые могут быть получены из них методами химического синтеза и/или физического воздействия.

Необходимо упомянуть еще об одном аспекте данного изобретения. Одним из достоинств использования МТБЭ в способе, помимо описанных выше, является его относительная доступность и распространенность на рынке реагентов для фармацевтических и химических производств, а также его относительно низкая стоимость. Например, сравнительные цены на растворители: МТГФ (цена за 2.5 л) – 177 евро, МТБЭ (цена за 2.5 л) – 44 евро (данные: каталог AlfaAesar (US), цены на реагенты по состоянию на 2018 год). Стоимость растворителя МТБЭ, широко применяемого в нефтехимической промышленности, в четыре раза ниже стоимости МТГФ. Так как промышленный синтез производства налмефена требует затрат больших объемов растворителей, как на стадии проведения реакции, так и на последующих стадиях очистки, использование более дешевого реагента в данном процессе приводит к значительному удешевлению промышленного способа получения налмефена в целом.

Таким образом, в указанном способе получения налмефена реализовано применение растворителя МТБЭ в качестве компонента реакции, который позволяет эффективно и селективно проводить процесс получения налмефена по реакции Виттига в промышленных масштабах с высоким выходом целевого продукта и высокой степени чистоты. Расширена сырьевая база реагентов при получении налмефена и показана высокая экономическая эффективность производственного получения способом по изобретению.

Сущность данного изобретения иллюстрируется, но не ограничивается следующими примерами.

Пример №1. Синтез налмефена гидрохлорида с МТБЭ.

Под атмосферой аргона в реактор с нижним сливом и перемешивающим механическим устройством загрузили МТБЭ (10 л) и МТГФБ (3 эк., 1564.6 г, 4.38 мол), к полученной суспензии одной порцией добавили t-BuOK (3.3 эк., 540.6 г, 4.81 мол). Затем, реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре (РМ приобретает ярко-желтый цвет после добавления основания). Через 2 часа в реактор добавили одной порцией налтрексон (1эк., 500 г, 1.46 мол) после чего реакционную массу оставили перемешиваться на 2 часа. Затем к реакционной массе добавили водный раствор хлористого аммония (3 эк., 257.7 г, 4.81 мол) в воде (5 л) для разложения избытка реактива Виттига, перемешивали 10 минут, остановили перемешивание и слили водный слой, органический слой дополнительно промыли водой (5 л). Органический экстракт сушили безводным сульфатом магния (300 г), отфильтровали через фильтровальную бумагу. Отфильтрованный раствор концентрировали при пониженном давлении и 50°C. Маслообразный остаток после упаривания растворили в ацетоне (5 л) и к полученному раствору добавили 35% водную соляную кислоту (400 мл). Выпавший осадок

отфильтровали, промыли ацетоном (1000 мл) и сушили при 50°C. Таким образом, получили 480 г (87%) соляно-кислого налмефена (содержание по данным ВЭЖХ ЦК 99.23%).

Инфракрасный спектр налмефена гидрохлорида, полученного по примеру №1, полученный в дисках с калия бромидом (1,0 мг субстанции в 200 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения соответствует прилагаемому рисунку №1 спектра налмефена гидрохлорида.

Ультрафиолетовый спектр 0,01% раствора субстанции налмефена гидрохлорида в воде в области от 220 нм до 320 нм имеет максимум поглощения при 284±2 нм и минимум поглощения при 254±2 нм.

Протонный ЯМР спектр 0,5% раствора субстанции налмефена гидрохлорида в диметилсульфоксиде-d₆ соответствует прилагаемому рисунку №2 спектра налмефена гидрохлорида в диметилсульфоксиде-d₆ и содержит следующие характеристичные сигналы:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 2H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 19.6, 6.0 Hz, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.62 – 2.39 (m, 3H), 2.08 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.21 (td, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 1H), 0.72 – 0.62 (m, 1H), 0.61 – 0.55 (m, 1H), 0.55 – 0.47 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 1H).

Посторонние примеси и количественное определение

Нормы.

Содержание основного компонента – не менее 96,0%

Содержание примеси А – не более 0,5%

Любая не идентифицированная примесь – не более 0,5%

Сумма всех примесей – не более 2,0%

Определение проводится методом ВЭЖХ

Характеристика идентифицированных примесей.

Примесь А. Налтрексон (Рис.5)

Хроматографические условия.

Прибор: жидкостной хроматограф, снабженный УФ-детектором, насосами высокого давления для создания градиента подвижной фазы, термостатом колонки.

Подвижная фаза:

Элюент А – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты

Элюент В – ацетонитрил

Колонка: Supelco Ascentic C18 2,1x100 мм, 3,0 мкм. Допускается использование другой колонки, удовлетворяющие требованиям пригодности хроматографической системы.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 35 °С.

Длина волны детектирования: 284 нм.

Объем вводимой пробы: 25 мкл

Элюирование осуществляется в градиентном режиме в соответствии с таблицей:

Время, мин	Поток, мл/мин	Элюент А, %	Элюент В, %
1,00	1,00	99,0	1,0
5,00	1,00	30,0	70,0
9,00	1,00	30,0	70,0
9,01	1,00	99,0	1,0
15,00	1,00	99,0	1,0

Приблизительные времена удержания:

Налмефен – 2,3 мин.

Примесь А – 1,9 мин.

Пример №2. Синтез налмефена свободного основания.

Гидрохлорид налмефена (262 г, 0.69 мол), полученный по примеру №1 растворили в воде (2.5 л) при перемешивании. Раствор переместили в реактор с рубашкой охлаждения и мешалкой. Раствор охладили до 2 - 0°С и подщелочили до рН=9, добавляя порциями по 100 мл насыщенный водный раствор карбоната калия (600 мл), при этом основание налмефена выпадает в осадок, охлажденную реакционную массу перемешивали 1 час. Продукт фильтровали на фильтре Шотта, промыли водой (1 л), сушили при 50° в вакуумном сушильном шкафу 24 часа. Выход 210.4 г (88%). Содержание налмефена свободного основания в полученном продукте по данным ВЖЭХ 99.3%.

Инфракрасный спектр субстанции налмефена свободного основания, полученный в дисках с калия бромидом (1,0 мг субстанции в 200 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения соответствует прилагаемому рисунку №3 спектра налмефена основания.

Ультрафиолетовый спектр 0,01% раствора субстанции налмефена свободного основания в метаноле в области от 220 нм до 320 нм имеет максимум поглощения при 284±2 нм и минимум поглощения при 254±2 нм.

Протонный ЯМР спектр 0,5% раствора субстанции налмефена свободного основания в диметилсульфоксиде-d₆ соответствует прилагаемому рисунку №4 спектра налмефена основания в диметилсульфоксиде-d₆ и содержит следующие характеристичные сигналы:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.96 – 4.72 (m, 3H), 2.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 2.56 –

2.42 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.21 (td, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.49 (dt, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 1.20 (td, J = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 0.91 – 0.76 (m, 1H), 0.54 – 0.38 (m, 2H), 0.18 – 0.05 (m, 2H).

Количественное определение посторонних примесей в полученном по примеру №2 налмефена основании выполняли методом ВЭЖХ (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.2.0005.15, «Высокоэффективная жидкостная хроматография»), описанному в примере №1.

Пример 3. Синтез налмефена гидрохлорида в МТГФ.

Под атмосферой аргона и комнатной температуре в одnogорлую круглодонную колбу, снабженную газовым затвором и магнитным перемешивающим устройством, загрузили 2-метилтетрагидрофуран (50 мл) и при интенсивном перемешивании добавили метилтрифенилфосфоний бромид (3 эк., 4.69 г, 1.31 ммол). К полученной суспензии добавили одной порцией t-BuOK (3.3 эк., 1.62 г, 1.44 ммол) и перемешивали два часа. При добавлении основания происходит окрашивание реакционной массы от ярко-желтого цвета до оранжевого. Затем, прикапали раствор налтрексона (1 эк., 1.49 г, 0.44 ммол) в МТГФ (10 мл) в течении 15 минут. Суспензию перемешивали 2 часа, реакцию контролировали методом тонкослойной хроматографии в системе метанол - хлористый метилен в соотношении один к десяти. Для нейтрализации избытка реактива Виттига к реакционной массе добавили раствор хлористого аммония (3.4 эк., 0.8 г, 1.49 ммол) в воде (10 мл) и перемешивали 20 минут. Затем реакционную массу перенесли в делительную воронку, где разделили органический и неорганический слой. Разделение слоев проходило очень медленно ввиду образования мелкодисперсной эмульсии. Органический слой промыли водой (2x10мл), концентрировали под вакуумом. Полученный органический остаток растворили в хлористом метиле (60 мл) и при перемешивании по каплям добавили 37% соляную кислоту (2 мл) за 10 минут. Образовавшуюся суспензию перемешивали 3 часа при комнатной температуре, отфильтровали. Осадок на фильтре промыли хлористым метиле (2x15 мл) и ацетоном (2x 10мл). Твердый осадок суспендировали в хлористом метиле (40 мл) в течении 1.5 часов, фильтровали, промывали хлористым метиле (2x10 мл), сушили. Таким образом, получили налмефена гидрохлорид в виде белого кристаллического осадка в количестве 1.27 г, что составляет 78% от теоретического выхода (содержание ЦК по данным ВЖЭХ 94.23%).

Оценку содержания целевого компонента проводили методом ВЭЖХ, указанном в примере №1. Основной примесью этой реакции является непрореагировавший налтрексон. Исследование показало, что полученный гидрохлорид налмефена по методу, описанному в патенте ЕА 19331 содержит суммарно 5.77% примесей, а содержание основной примеси налтрексона составляет 4.6%.

Пример №4. Синтез налмефена гидрохлорида в тетрагидрофуране.

Под атмосферой аргона в реактор объемом четыре литра, снабженный нижним сливом и перемешивающим механическим устройством, загрузили абсолютный ТГФ (1.5 л) и МТФФБ (3 эк., 273.6 г, 0.76 мол), к полученной суспензии одной порцией добавили *t*-BuOK (3.3 эк., 94.4 г, 0.84 мол). Затем, реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре (РМ приобретает ярко-желтый цвет после добавления основания). Через 2 часа в реактор добавили раствор налтрексона (1эк., 87.2 г, 0.25 мол) в тетрагидрофуране (0.5 л) после чего реакционную массу оставили перемешиваться на 2 часа. Затем к реакционной массе добавили раствор хлористого аммония (3.35 эк., 45.7 г, 0.85 мол) в воде (0.6 л) для разложения избытка реактива Виттига, перемешивали 20 минут, остановили перемешивание и слили водный слой, органический слой дополнительно промыли насыщенным раствором хлорида натрия (0.5 л). Водную фазу дополнительно экстрагировали хлористым метиленом (3x0.5 л). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении и 50°C. Маслообразный остаток после упаривания и сушки растворили в хлористом метиле (2 л), к полученному раствору добавили 35% водную соляную кислоту (30 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре ацетоном (250 мл) и хлористым метиленом (250 мл), сушили в вакуум-сушильном шкафу при 100°C 2 часа. Таким образом, получили 87 г (90%) технического солянокислого налмефена (содержание ЦК 95.3%). Основным примесным соединением в технической субстанции являлся непрореагировавший налтрексон (2.4%). Для получения субстанции налмефена гидрохлорида, удовлетворяющей фармакопейным стандартам, необходимо проводить процедуру очистки технического продукта.

Дополнительная очистка технического налмефена гидрохлорида методом переосаждения
Технический налмефен гидрохлорид (87 г, 0.23 мол), полученный по Примеру №4, растворили в воде (1 л), водную фазу промыли этилацетатом (0.5 л), разделили в делительной воронке. К водному слою добавили насыщенный водный раствор поташа (300 мл), полученную суспензию экстрагировали хлористым метиленом (5x0.5 л). Органический экстракт сушили безводным сульфатом магния (100 г), отфильтровали осушающий агент и при интенсивном перемешивании добавили 35% водную соляную кислоту (30 мл), образовавшуюся суспензию перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Продукт отфильтровали, промыли на фильтре Шотта ацетоном (0.25 л) и хлористым метиленом (0.5 л), сушили в ВСШ при 100°C 24 часа. Получили 75.6 г (74%) с содержанием целевого компонента 98.7% (по методу ВЭЖХ, описанному в примере №1).

Пример № 5. Синтез налмефена гидрохлорида в диэтиловом эфире.

Под атмосферой аргона в реактор с нижним сливом и перемешивающим механическим устройством загрузили абсолютный диэтиловый эфир (1.5 л) и МТФФБ (3 эк., 286.9 г, 0.8 мол), к полученной суспензии одной порцией добавили *t*-BuOK (3.3 эк., 98.8 г, 0.88 мол). Затем, реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре (РМ приобретает ярко-

желтый цвет после добавления основания). Через 2 часа в реактор добавили одной порцией налтрексон (1эк., 91.4 г, 0.27 мол) после чего реакционную массу оставили перемешиваться на 2 часа. Затем к реакционной массе добавили раствор хлористого аммония (3 эк., 47.8 г, 0.89 мол) в воде (0.6 л). При разложении избытка реактива Виттига хлористым аммонием происходил быстрый разогрев реакционной массы до 40-42⁰ С, приводивший к резкому вскипанию диэтилового эфира, что потребовало дополнительного охлаждения реакционной массы. Полученную эмульсию перемешивали 10 минут, остановили перемешивание и слили водный слой, органический слой дополнительно промыли водой (1 л), концентрировали при пониженном давлении и 50⁰С. Маслообразный остаток после упаривания растворили в ацетоне (1 л) и к полученному раствору добавили 35% водную соляную кислоту (35 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли ацетоном (100 мл) и сушили при 50⁰С. Таким образом, получили 81 г (81%) солянокислого налмефена (по методу ВЭЖХ, описанному в примере №1: содержание ЦК 98.69%, содержание налтрексона 0.37%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения налмефена из налтрексона по реакции Виттига, отличающийся тем, что при образовании илида фосфора и в последующей реакции илида с налтрексоном используется реагент, в котором крайне ограничено растворим налтрексон и хорошо растворим налмефен, и им является трет-бутилметилловый эфир, 2-метил-2-метоксипропан (МТБЭ).
2. Способ по п.1, включающий следующие стадии: I) получение илида фосфора путем смешивания соли метилтрифенилфосфония с МТБЭ и подходящим основанием и II) добавление смеси, включающей налтрексон и МТБЭ, к смеси, полученной на стадии I).
3. Способ по п.1 или п.2, где стадии I) и II) выполняют одновременно в одном сосуде либо стадии I) и II) выполняют последовательно.
4. Способ по п.2, где соль метилтрифенилфосфония выбрана из метилтрифенилфосфонийбромида (МТФФБ), метилтрифенилфосфонийхлорида или метилтрифенилфосфонийиодида.
5. Способ по п.2, где указанный МТБЭ и указанную соль метилтрифенилфосфония смешивают в эквивалентном соотношении МТБЭ к указанной соли метилтрифенилфосфония от приблизительно 5:1 до приблизительно 10:1.
6. Способ по п. 2, где указанным основанием, добавляемым на стадии I), является трет-бутилат калия.
7. Способ по п.6, где указанный трет-бутилат калия добавляют на стадии I) в эквимольном количестве относительно соли метилтрифенилфосфония 10:1.
8. Способ по любому из пп.2-7, где указанную смесь, полученную на стадии I), перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч, более предпочтительно 2 ч перед стадией II).
9. Способ по любому из пп.2-8, где смесь, полученную на стадии II), перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч, более предпочтительно 1-2 часов.
10. Способ по любому из пп.2-9, где указанный налтрексон, используемый на стадии II) добавляют в виде безводного твердого вещества.
11. Способ по любому из пп.2-10, где полученный налмефен выделяют способом, включающим следующие стадии: а) смешивание водного раствора, включающего хлорид аммония (NH_4Cl), со смесью, полученной на стадии II); б) отделение органической фазы, полученной на стадии а) и в)необязательно, промывка смеси, полученной на стадии б), водой и отделение органической фазы; г) необязательно, осушка смеси органической фазы, полученной на стадии в), подходящими осушителями; д) упаривание органической фазы, полученной на стадии б) или в) или г), в вакууме с целью удаления летучих компонентов;

е) разбавление остатка, полученного на стадии д), одним или более подходящими органическими растворителями; ж) добавление хлористого водорода (HCl) к смеси, полученной на стадии е); з) выделение полученного твердого вещества; и) необязательно, сушка конечного твердого вещества, где налмефен выделяют в виде его гидрохлоридной соли.

12. Способ по п.11, где указанные осушители, используемые на стадии г) выбраны из сульфатов натрия, сульфатов калия, сульфатов магния, NaOH, KOH, молекулярных сит, цеолитов;

13. Способ по п.11, где указанный органический растворитель, используемый на стадии е), выбран из группы, включающей галогенированные углеводороды, спирты, эфиры, кетоны, сложные эфиры и ароматические углеводороды или их комбинацию.

14. Способ по любому из пп.11, 13, где указанный органический растворитель на стадиях е) выбран из ацетона, этилацетата, МТГФ, диэтилового эфира, 2-пропанола, толуола, дихлорметана или их комбинации.

15. Способ по любому из пп.11-14, где хлористый водород (HCl) на стадии ж) добавляют в виде газа или в виде концентрированного водного раствора.

16. Способ по любому из пп.11-15, где концентрация HCl в воде на стадии ж) составляет от приблизительно 30 до приблизительно 37%.

17. Способ по п.16, где концентрация HCl в воде на стадии ж) составляет 37% в воде.

18. Способ по любому из пп.11-17, где хлористый водород (HCl) добавляют на стадии ж) при интенсивном перемешивании и температуре, находящейся в пределах от приблизительно 0 до приблизительно 40°C.

19. Способ по п.18, где хлористый водород (HCl) добавляют на стадии ж) при интенсивном перемешивании и температуре предпочтительно от 20 до 30°C.

20. Способ по любому из пп. 11-19, где указанную смесь, полученную на стадии ж), перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч.

21. Способ по пп.11-20, где полученную гидрохлоридную соль налмефена превращают в налмефен основание.

РИСУНКИ

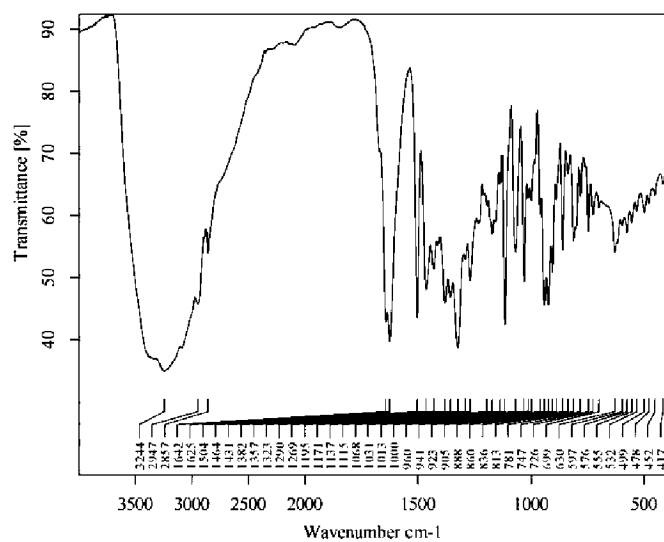
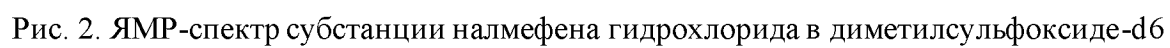


Рис. 1. ИК-спектр субстанции в диске с калия бромидом



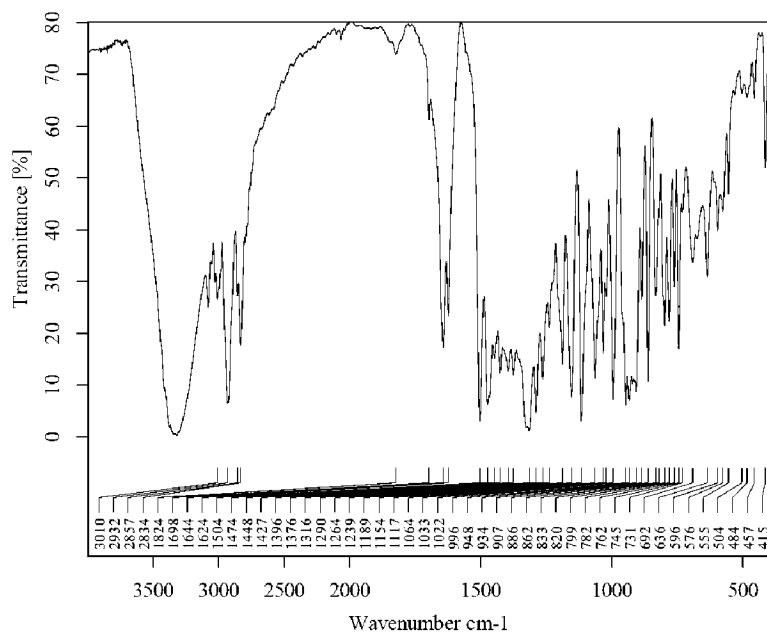
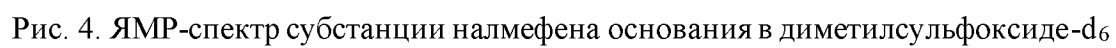


Рис. 3. ИК-спектр субстанции в диске с калия бромидом



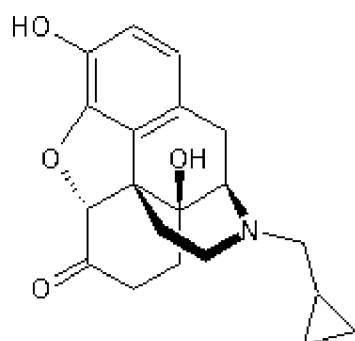


Рис. 5. Примесь А. Налтрексон