



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31982 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 489/00; C07D 489/08; A61K 31/485; C07B 63/02; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **03.01.2011**

- 
- (21) N° Dépôt : **32893**
- (22) Date de Dépôt : **07.06.2010**
- (30) Données de Priorité : **09.11.2007 FR 0758923 ; 18.01.2008 US 61/021,949**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2008/001558 06.11.2008**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI-AVENTIS, 174, AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **DLUBALA, Alain**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

- 
- (54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES MORPHINIQUES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés  $\pm$ -<sup>2</sup> insaturés, comportant les étapes de : (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à pH supérieur à 13 et dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michael sur le(s) composé(s)  $\pm$ -<sup>2</sup> insaturés présents; (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel; et (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique. Elle vise également une composition comprenant au moins 99 % en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé  $\pm$ -<sup>2</sup> insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm.

**RESUME**

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés, comportant les étapes de : (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à pH supérieur à 13 et dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michael sur le(s) composé(s)  $\alpha$ - $\beta$  insaturés présents; (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel; et (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique. Elle vise également une composition comprenant au moins 99 % en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm.



**Procédé de préparation de composés morphiniques.****03 JAN 2011**

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés morphiniques notamment la naloxone, à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés.  
5 Elle vise également les compositions ainsi obtenues.

La morphine et des composés analogues tels que la codéine, hydrocodone, hydromorphone, naloxone, naltrexone, oxycodone et oxymorphone sont utilisés comme principes actifs dans des analgésiques.

10 La naloxone base (n° CAS 465-65-5) est un dérivé morphinique utilisé comme principe actif pharmaceutique, notamment pour le traitement de l'overdose : la naloxone est administrée pour déplacer la morphine des récepteurs afin d'arrêter son action.

Ce composé est accessible par synthèse totale, mais étant donné la complexité de la molécule, la synthèse débute généralement d'extraits de plantes, notamment du pavot, soit à partir de la capsule, soit à partir de la résine (l'opium).  
15 Ces extraits comportent habituellement différents composés structurellement proches qui donnent lieu, au cours de la synthèse, à la formation d'espèces qu'il est parfois difficile de séparer.

En particulier, on cherche à limiter dans les composés morphiniques la présence de composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés cétoniques en raison de la toxicité supposée de  
20 certains d'entre eux. De préférence, les composés morphiniques présentent une teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés en dessous de 100 ppm.

Le document WO 2006/084389 propose de réduire la teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés par hydrogénation sélective. Dans ce cadre, le document WO  
25 2006/084412 préconise de transformer au préalable le groupe hydroxyle  $\beta$ -cétonique en groupe partant avec l'anhydride acétique puis de l'hydrogéner de façon sélective. Par ailleurs, le document US 2006/0111383 propose d'acidifier le mélange à un pH inférieur à 6 et de le chauffer éventuellement au-delà de 55°C avant l'hydrogénation.

30 Toutefois, l'hydrogénation implique le plus souvent l'utilisation de catalyseurs dont l'absence totale dans le produit final est ensuite très difficile à assurer.

Le document WO2007/062184 propose l'élimination des composés électrophiles  $\alpha$ - $\beta$  insaturés de l'oxycodone par réaction avec un thiol.

Le document WO2007/103105 utilise également une réaction avec un thiol pour éliminer les composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés.

L'utilisation d'un thiol s'accompagne d'odeurs importantes, et de toxicité pour la plupart d'entre eux. De plus, il faut également s'assurer de l'absence du thiol dans le produit actif.

Le but de la présente invention est de proposer un procédé de préparation de composés morphiniques de haute pureté, et comportant notamment une faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés.

Ce but est atteint par le procédé selon l'invention, lequel comprend une étape de traitement du produit brut en milieu basique dans des conditions susceptibles de conduire à l'addition 1,4 sur la cétone conjuguée, aussi appelée addition de Michaël.

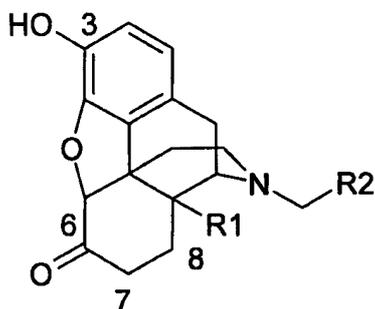
Aussi, selon un premier aspect, l'invention vise un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés comportant les étapes de :

- (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à un pH supérieur à 13, dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michaël sur le(s) composé(s)  $\alpha$ - $\beta$  insaturé(s) présent(s);
- (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel ; et
- (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique.

Selon un deuxième aspect, l'invention vise une composition comprenant au moins 99 %, de préférence au moins 99,5 % en poids sec de composé morphinique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm et de préférence inférieure à 50 ppm.

### **Définitions**

Dans l'exposé qui suit, on entend par l'expression « composés morphiniques », des composés de structure proche de la morphine, et comportant notamment un cycle phénolique. Ces composés peuvent différer de la morphine en particulier par la nature de leurs substituants ou par la nature des liaisons. Plus précisément, il s'agit de dérivés 3-hydroxymorphinone répondant à la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

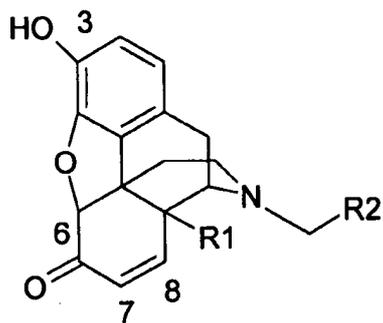
- 5 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle et  
R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, cyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- 10 - un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle: un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;  
- un groupe cyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle : un groupe alkyle cyclique comportant entre 3 et 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle ;  
15 - un groupe (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques et comportant entre 2 et 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer le groupe vinyle.

- 20 Particulièrement visés sont l' hydromorphone, la naloxone, la naltrexone, la noroxymorphone, l'oxymorphone et la nalbuphone.

- On entend par l'expression « composés α-β-insaturés », des composés comportant une double liaison en position 7 et 8 du cycle morphinique conjuguée à une  
25 cétone en position 6. Plus précisément, il s'agit de dérivés 3-hydroxy-7,8-didéhydromorphinone répondant à la formule (II) suivante :



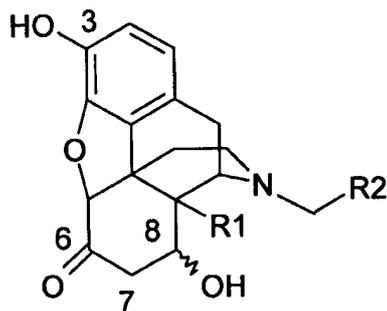
(II)

dans laquelle :

R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment .

5

On entend par l'expression « produit d'addition de Michaël sur le composé  $\alpha,\beta$ -insaturé », le composé saturé hydroxylé correspondant. Plus précisément, il s'agit de dérivés 3,8 dihydroxymorphinone répondant à la formule (III) suivante :



10

(III)

dans laquelle :

R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment.

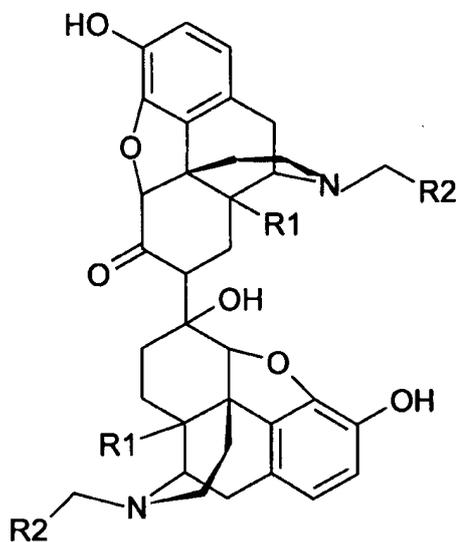
15

On entend par l'expression « composé morphinique brut », un mélange de composés comprenant essentiellement un composé morphinique ou dérivé de 3-hydroxymorphinone tel que défini ci-dessus et généralement un composé  $\alpha,\beta$ -insaturé ou dérivé 3-hydroxy 7,8 didéhydromorphinone tel que défini ci-dessus en quantité plus faible.

20

Dans ce mélange, la teneur en composé  $\alpha,\beta$ -insaturé est généralement inférieure à 1% et le plus souvent entre 0,1% et 0,2% en poids.

On entend par l'expression « produit issu de la réaction d'aldolisation », le dimère issu de la réaction de l'énolate sur la cétone. Plus précisément, il s'agit de dérivés de bis hydroxy morphinol-morphinone répondant à la formule (IV) suivante :

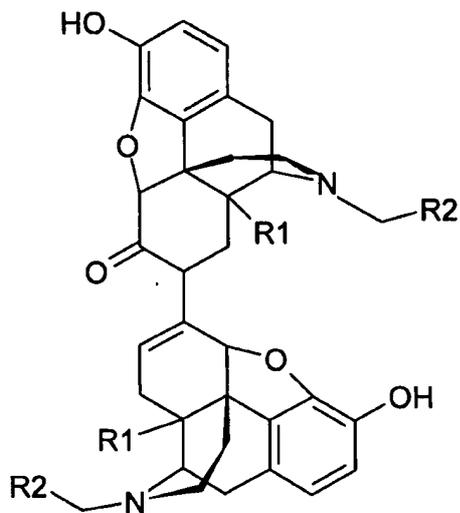


5 (IV)

dans laquelle :

R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment.

10 On entend par l'expression « produit issu de la réaction de crotonisation », le dimère issu de la réaction de déshydratation de l'aldol. Plus précisément, il s'agit des dérivés de bis hydroxy morphinène-morphinone répondant à la formule (V) suivante :



(V)

dans laquelle :

R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment.

5 L'invention repose sur la constatation surprenante que l'on peut réduire la teneur des composés morphiniques en composés  $\alpha$ - $\beta$ -insaturés, notamment ceux comportant une double liaison en position 7 et 8 du cycle morphinique conjuguée à une cétone en position 6, par addition de type Michaël de l'ion hydroxyde sur la double liaison.

### 10 Procédé

Aussi, selon un premier aspect, l'invention vise un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés comportant les étapes de :

- 15 (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michaël sur le(s) composé(s)  $\alpha$ - $\beta$  insaturés présents ;
- (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel ; et
- (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique.

20 Avantageusement, le procédé comporte en outre l'étape subséquente de:

- (iv) transformation du composé morphinique en sel pharmaceutiquement acceptable, notamment en chlorhydrate, correspondant.

25 Les conditions permettant la réaction de Michaël de l'étape (i), en particulier les conditions de température et de temps peuvent varier selon le composé morphinique traité. Ces conditions peuvent être aisément déterminées par l'homme du métier en utilisant des techniques de routine. Sont données ci-après à titre illustratif les conditions de température et de temps relatives au traitement de la naloxone.

De préférence, l'étape (i) du procédé décrit est réalisée :

- 30 - par introduction du composé morphinique brut dans la base ;
- à une température de 20 à 25°C ;
- avec un temps de contact de moins d'une heure ; et/ou
- dans un milieu présentant un pH supérieur à 13, avantageusement supérieur à 14.

De préférence, l'étape (ii) est réalisée par précipitation, laquelle est avantageusement obtenue par ajout d'un agent de neutralisation, notamment un acide.

L'étape (iii) est de préférence réalisée en même temps que l'étape (iv).

5 Selon un mode de réalisation préféré du procédé, le composé morphinique est la naloxone. De préférence, le composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

10 Le procédé selon l'invention permet, par un traitement simple et rapide, impliquant des réactifs courants et non toxiques, d'obtenir un composé morphinique de pureté très élevée. Le procédé permet en particulier d'abaisser la présence en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés en dessous des seuils réglementaires, et le plus souvent en dessous du seuil de détection.

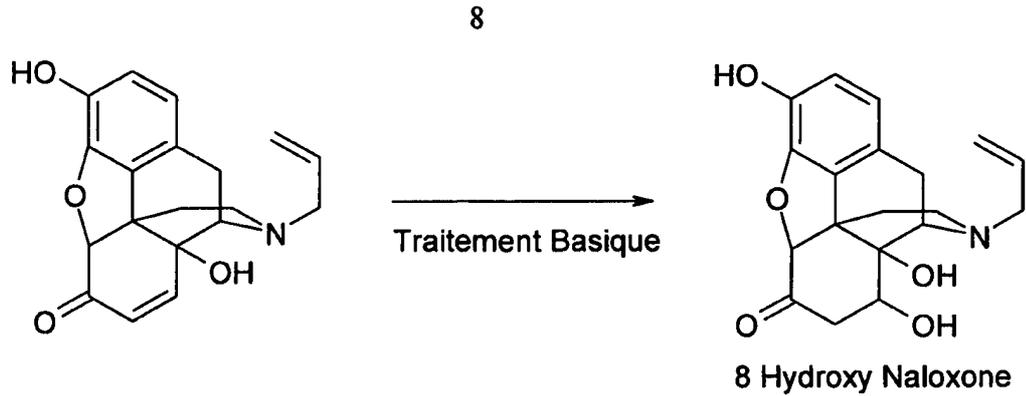
15 Les composés d'addition formés sont hydrophiles et peuvent de ce fait être éliminés aisément. Avantageusement, cette élimination a lieu pendant la purification habituelle, et notamment au cours de la transformation en sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple lors de la chlorhydratation. La purification peut comprendre en particulier une étape de filtration, par exemple sur alumine.

Le procédé décrit peut donc être mis en œuvre sans modifications majeures des procédures en place et enregistrées.

20 Le procédé décrit permet de transformer les composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés indésirables par une réaction d'addition nucléophile appelée addition de type Michaël. Cette réaction est bien connue en tant que telle, et est décrite par exemple dans « Advanced Organic Chemistry » par Smith et March, 5<sup>th</sup> Edition, (Chapter 15, p.976, 1022-1024).

25 L'addition a lieu sur la double liaison conjuguée à la fonction cétone. Le produit d'addition formé est donc le composé saturé hydroxylé correspondant. Ces composés sont le plus souvent moins toxiques que les composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés.

30 Le schéma réactionnel 1 ci-dessous illustre la réaction à la base du procédé pour l'exemple particulier de la naloxone. La naloxone peut contenir comme impureté  $\alpha$ - $\beta$ -insaturée en particulier la 7,8 didéhydronaloxone. Ce composé est transformé par traitement basique en 8-hydroxy naloxone.



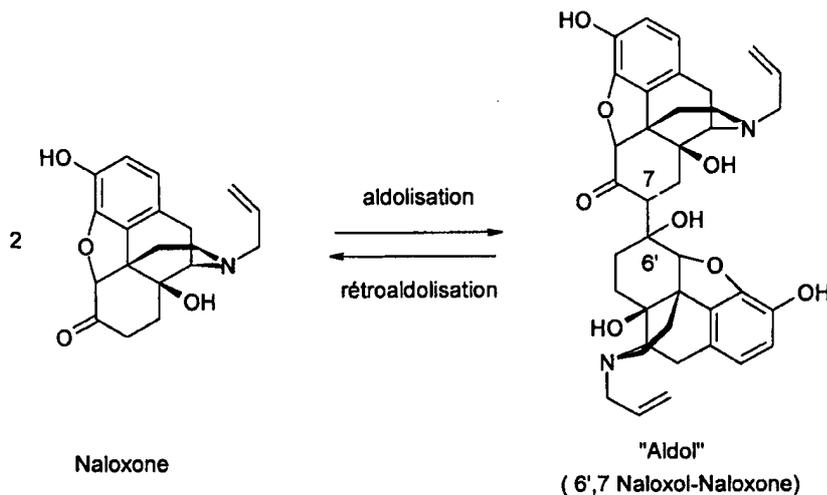
**Schéma réactionnel 1** : Addition de type Michaël sur la 7,8 didéhydronaloxone

5 Du fait de la présence d'un groupe hydroxyle supplémentaire, le composé formé par la réaction est plus hydrophile et peut le cas échéant être séparé facilement du composé morphinique.

Selon un mode de réalisation particulier, les composés formés par la réaction d'addition de type Michaël sont séparés lors des étapes d'isolement et de purification subséquentes habituelles.

10 La réaction d'addition de type Michael se déroule en compétition avec des réactions secondaires, notamment la réaction d'aldolisation et de crotonisation.

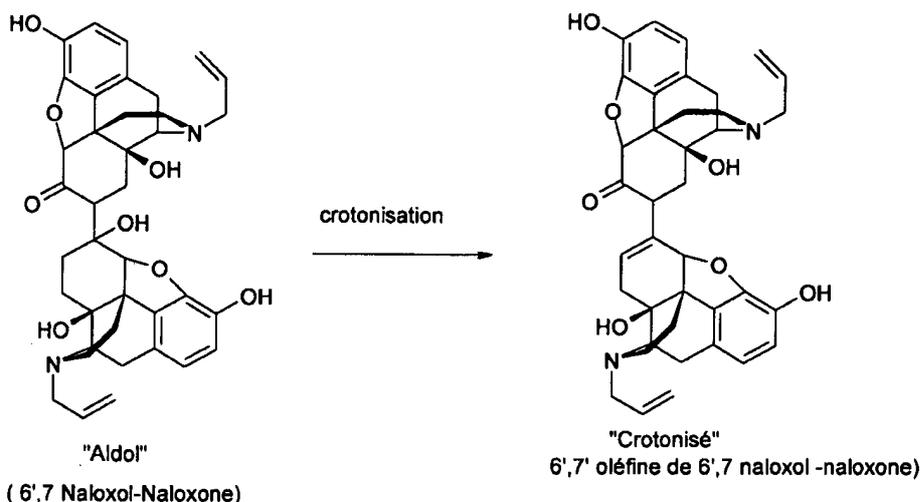
Le schéma réactionnel 2 ci-dessous illustre la réaction d'aldolisation pour l'exemple de la naloxone. Le produit dimère formé est relativement hydrophile. Il est de ce fait facilement séparable lors des étapes d'isolement et de purification subséquentes.



**Schéma réactionnel 2** : Aldolisation de la naloxone

9

5



10

**Schéma réactionnel 3 : Crotonisation de la naloxone**

15

La crotonisation de la naloxone conduit au composé déshydraté correspondant. La réaction est illustrée sur le schéma réactionnel 3 ci-dessus pour l'exemple de la naloxone. Il a été établi par analyse RMN structurale que seul le composé avec l'insaturation endocyclique est formé.

20

La crotonisation est une réaction irréversible, contrairement à la réaction d'aldolisation, qui est en équilibre avec la réaction inverse appelée rétroaldolisation. Par ailleurs, le composé issu de la crotonisation du produit aldol est peu hydrosoluble et de ce fait plus difficile à séparer du produit réactionnel.

25

De manière surprenante, il a été constaté qu'il était possible de limiter l'impact des réactions secondaires en sélectionnant certains paramètres du procédé de manière appropriée.

En particulier, il s'est révélé qu'un moyen efficace pour limiter la réaction de crotonisation est de limiter la formation d'aldol, qui est le produit de départ de la crotonisation.

Or il a été constaté que la réaction d'aldolisation est défavorisée à basse température, en milieu fortement basique, et à faible temps de contact.

30

Par conséquent, il est préférable de réaliser la réaction à basse température. Cependant, il a été observé que l'addition de Michaël est ralentie lorsque la température est trop basse.

Une température réactionnelle de 10 à 40°C, en particulier de 20 à 25°C constitue généralement un bon compromis. Il est particulièrement préféré de

mettre en œuvre la réaction à température ambiante, sans moyens de chauffage ou de refroidissement.

L'étape particulière décrite est réalisée sur le composé morphinique brut, accessible par l'un des procédés classiques connus, par exemple décrits dans  
5 « Chemistry of the Opium Alkaloids », par Lyndon F. Small et Robert E. Lutz, Supplement n° 108 to the Public Health Reports, US Government Printing Office, 1982.

Le composé morphinique brut obtenu par ces procédés présente généralement une teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés inférieure à 1%, le plus souvent  
10 entre 0,1% à 0,2% en poids.

Le procédé selon l'invention permet la réaction d'addition de type Michaël sur les composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés présents dans le composé morphinique brut.

Le composé morphinique brut est généralement mis en solution dans un solvant approprié, avantageusement en solution aqueuse. Il est préférable que la  
15 solution présente une concentration entre 5 et 25 % en poids de composé morphinique brut.

La base utilisée est de préférence une base minérale forte, telles que les hydroxydes de métaux alcalins et alcalino-terreux et en particulier l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

La quantité de base est de préférence en excès par rapport au composé morphinique engagé. Généralement, elle représente au moins 3, voire au moins 5 équivalents calculé par rapport au composé morphinique. De préférence, le mélange réactionnel présente un pH supérieur à 13 ou même supérieur à 14. De préférence, on utilisera donc une base en solution concentrée.

25 En effet, la réaction de rétro-aldolisation est favorisée en milieu fortement basique, ce qui limite la quantité d'aldol disponible pour la crotonisation.

Selon un mode de réalisation préféré, la solution de composé morphinique est introduite dans la base et non l'inverse. Cette variante, appelée coulée inverse, assure un milieu réactionnel fortement basique à tout moment.

30 Le procédé selon l'invention peut être réalisé de manière simple et sur un équipement classique.

On met le composé morphinique en contact avec un milieu basique, de préférence sous agitation. Le milieu réactionnel est de préférence maintenu à une température de 20 à 25°C.

Le temps de contact du mélange réactionnel est de préférence court afin de défavoriser l'aldolisation. Cela ne pose pas de problème en termes de conversion car la réaction d'addition de Michaël est généralement complète en 10 à 40 minutes, et le plus souvent en 20 à 30 minutes.

A l'issue de la réaction, généralement au bout de moins d'une heure, le milieu réactionnel est neutralisé. Afin de limiter la montée de la température et donc les réactions de crotonisation, il est préféré de neutraliser le mélange réactionnel par ajout progressif d'un agent de neutralisation.

L'agent de neutralisation sera le plus souvent un acide usuel, fort ou faible, organique ou minéral. Particulièrement préférés sont l'acide hydrochlorique, l'acide sulfurique ou l'acide acétique. On neutralise jusqu'à précipitation du composé morphinique. Généralement, le produit morphinique précipite à pH neutre à modérément basique, par exemple compris entre pH 8 et 10.

Le produit solide est ensuite séparé du mélange réactionnel par les méthodes classiques, par exemple par filtration.

La filtration sur un milieu polaire comme l'alumine est particulièrement intéressante car elle permet une rétention par affinité des composés davantage hydroxylés, notamment les produits d'aldolisation.

Le plus souvent, le composé morphinique obtenu, sous forme de base solvatée, est ensuite transformé en sel pharmaceutiquement acceptable, notamment en chlorhydrate, mucate, bromhydrate, stéarate, pamoate, napsylate, 2-hydroxy 5(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)benzoate, ou encore 3,5- bis(1,1-diméthyléthyl)-2,6 dihydrobenzoate.

Cette étape peut être réalisée par réaction du composé morphinique obtenu avec l'acide correspondant. Généralement, la base est peu hydrosoluble, et on prépare donc une solution du composé morphinique dans un solvant approprié, par exemple l'acétone. Après ajout de l'acide, on sépare le sel formé, par exemple par précipitation.

Les sels des composés dimères issus des réactions d'aldolisation et de crotonisation sont mieux solubles dans l'eau que le sel du composé morphinique. Leur teneur peut donc être réduite lors de cette étape.

5 Le composé morphinique ou son sel ainsi obtenu peut si nécessaire être purifié davantage selon les méthodes connues, par exemple par recristallisation.

Par ailleurs, il est possible d'obtenir le composé morphinique anhydre par élimination du solvant, notamment par séchage à l'étuve.

10 Selon un aspect avantageux de l'invention, les composés issus de la réaction et des réactions secondaires sont donc séparés par les étapes de purification subséquentes, sans nécessité d'une étape spécialement prévue à cet effet.

### Composition

15 Selon un second aspect, l'invention concerne une composition comprenant au moins 99 % en poids sec de composé morphinique et une teneur en composé  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé inférieure à 100 ppm. En particulier, l'invention vise une composition comprenant au moins 99 %, de préférence au moins 99,5 % en poids sec de composé morphinique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm, de préférence inférieure à 50 ppm et encore préféré inférieure à 25 ppm.

20 Les composés morphiniques ainsi que leurs sels forment facilement des solvates, et notamment sous forme de mono-, di- ou trihydrates. Les teneurs de ces composés sont donc généralement exprimées par rapport au composé sec, sans tenir compte de la teneur en eau ou en solvants. Les teneurs indiquées dans ce qui suit, sauf indications contraires, s'entendent donc toujours par rapport au composé sec.

25 Particulièrement visées sont de telles compositions lorsque le composé morphinique est la naloxone, son chlorhydrate ou encore le dihydrate du chlorhydrate. Dans ces compositions, le composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé est de préférence la 7,8-didéhydronaloxone.

30 Selon un mode de réalisation particulier, la composition contient par ailleurs en faible quantité des composés issus de la réaction d'aldolisation et de crotonisation.

Ainsi la présente invention a notamment pour objet une composition comprenant au moins 99% en poids sec, de préférence au moins 99,5 % en poids sec, de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm et de préférence inférieure à 50 ppm, et comprenant en outre au moins un composé issu des réactions d'aldolisation et de crotonisation.

Ces composés issus des réactions d'aldolisation et de crotonisation ne présentent plus de risque potentiel de génotoxicité associé aux structures cétoniques  $\alpha$ - $\beta$  insaturées.

Les composés issus de la réaction d'aldolisation et de la réaction de crotonisation sont généralement présents en une teneur inférieure à 1000 ppm et en particulier inférieure ou égale à 500 ppm dans les compositions selon l'invention

Lorsque dans la composition selon l'invention le composé morphinique est sous forme de sel, le composé issu de la réaction d'aldolisation est généralement présent en une teneur allant de 20 à 200 ppm et en particulier de 50 à 150 ppm.

Lorsque dans la composition selon l'invention le composé morphinique est sous forme de sel, le composé issu de la réaction de crotonisation est généralement présent en une teneur allant de 150 à 500 ppm et en particulier de 200 à 350 ppm.

Pour ce qui est de la naloxone, il s'agit de la 6'-7-naloxol-naloxone et de la 6'-7' oléfine correspondante.

Particulièrement préférées sont les compositions selon l'invention comprenant un sel pharmaceutiquement acceptable de composé morphinique ; en particulier un chlorhydrate de naloxone. Les composés morphiniques ou leurs sels sont le plus souvent des solvates, et en particulier des hydrates. Particulièrement visée est une composition comprenant le dihydrate de chlorhydrate de naloxone. En particulier la présente invention vise une composition comprenant du dihydrate de chlorhydrate de naloxone, de la 7-8 didéhydronaloxone, notamment en une teneur inférieure à 90 ppm, de la 6'-7 naloxol naloxone notamment en une teneur allant de 50 à 150 ppm et de la 6'-7' oléfine de 6'-7 naloxol-naloxone notamment en une teneur allant de 200 à 350 ppm.

Lorsque le composé morphinique est sous forme de solvate, la composition contiendra en outre du solvant en une quantité correspondante. Pour le cas du dihydrate de chlorhydrate de la naloxone, la composition peut en outre contenir jusqu'à 10% en poids d'eau par rapport au poids total de la composition.

5

L'invention sera expliquée plus en détail au moyen des exemples suivants, et des figures, lesquelles montrent :

Fig. 1 : Résultat d'analyse par HPLC de naloxone base à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés obtenue à l'exemple ; et

10

Fig. 2 : Résultat d'analyse par HPLC de chlorhydrate de naloxone à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés obtenue à l'exemple.

### EXEMPLES

#### EXEMPLE : Préparation de naloxone à faible teneur en composés $\alpha$ - $\beta$ insaturés

15

#### turés

Dans un tricol de 250 ml équipé d'un thermomètre et d'un barreau aimanté 15,08g (0,046 mole) de naloxone base brute obtenue par N-allylation du chlorhydrate de noroxymorphone dans le diméthylformamide par le bromure d'allyle en présence de  $\text{NaHCO}_3$  à 60°C suivie d'une précipitation dans l'eau sont introduits, suivi par 105 ml d'eau et 9 ml (0,06 mol, 2 eq) de soude concentrée (30%). Le milieu est agité à température ambiante jusqu'à dissolution totale.

20

Le milieu est ensuite chargé dans une ampoule de coulée, puis ajouté goutte à goutte dans un tricol contenant 36 ml (0,27 mol ; 8 eq) de soude concentrée (30%). La température ambiante initiale de 21,6°C du milieu réactionnel atteint en fin de coulée 21,5°C, le pH du milieu réactionnel étant alors de 14,4.

25

L'agitation est encore maintenue pendant 30 minutes à cette température. On ajoute ensuite 39 ml (0,37 mol ; 8,2 eq) d'acide chlorhydrique concentré (à 37%) goutte à goutte afin de minimiser l'élévation de la température.

30

En fin d'ajout, le milieu réactionnel présente une température de 41,7°C et un pH 9. Le milieu est refroidi à 10°C et le précipité est séparé par filtration sur verre fritté. Le produit solide séparé est séché à l'étuve ventilée à 60°C. La naloxone base brute traitée est isolée avec une masse de 15,64 g sèche. Le produit

obtenu à l'issue de ces opérations est appelé « naloxone base traitée » dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

Le produit obtenu est ensuite mis en solution dans l'acétone, filtré sur alumine et recristallisé dans le toluène. Le produit obtenu à l'issue de ces opérations est appelé « naloxone base pure » dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

La naloxone base obtenue est mise en solution dans l'acétone puis chlorhydratée par ajout d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate est précipité par refroidissement, filtré et séché. Le produit obtenu à l'issue de ces opérations est appelé « naloxone HCl pure » dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

Le produit obtenu est analysé selon la méthode HPLC décrite par la pharmacopée européenne après le traitement basique, et après chlorhydratation.

L'essai est répété deux fois selon le même protocole opératoire. Les résultats des analyses sont rassemblés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

On remarque que le procédé selon l'invention permet l'obtention, par le traitement basique, de naloxone à faible teneur en 7,8-didéhydronaloxone. En effet, le traitement permet d'abaisser la teneur en 7,8-didéhydronaloxone de 0,8 % en poids initialement à moins de 0,03 % en poids, donc en dessous du seuil de détection. Une méthode HPLC plus spécifique permet de constater que la teneur en 7,8-didéhydronaloxone, devant être inférieure à 100 ppm, présente une valeur habituelle de 60 à 90 ppm.

La naloxone ainsi obtenue répond donc à ce stade aux exigences réglementaires en ce qui concerne la teneur en 7,8-didéhydronaloxone.

On note par ailleurs après traitement de la naloxone l'apparition du produit d'addition, la 8-hydroxy naloxone, ainsi que de petites quantités des produits des réactions concurrentes d'aldolisation et de crotonisation. Ces composés sont toutefois très largement éliminés au cours des étapes subséquentes de purification et de transformation en chlorhydrate.

Les résultats des analyses HPLC des tableaux 1 et 2, traités selon des méthodes de quantification plus précises, conduisent aux valeurs présentées respectivement dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous.

**Tableau 1 : Analyse HPLC essai 1**

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy-naloxone (%) <sup>+</sup>	Aldol (%) <sup>+</sup>	Crotonisé (%) <sup>+</sup>
	(%) <sup>+</sup>	(ppm) <sup>+</sup>			
Naloxone base brute	0.08	473	-	-	-
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	95	0,04	≤ 0,03	0,05
Naloxone base pure	≤ 0,03	85	≤ 0,03	≤ 0,03	0,04
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	63	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03

\* méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; \* méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

5

**Tableau 2 : Analyse HPLC essai 2**

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy Naloxone (%)	Aldol (%)	Crotonisé (%)
	(%) <sup>+</sup>	(ppm) <sup>+</sup>			
Naloxone base brute	0.07	400	-	-	-
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	64	0,04	≤ 0,03	0,05
Naloxone base pure	≤ 0,03	83	≤ 0,03	≤ 0,03	0,04
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	59	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03

\* méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; \* méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

10

15

**Tableau 3 : Analyse HPLC avec méthode de quantification différente de l'essai 1**

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy-naloxone ppm	Aldol ppm	Crotonisé ppm
	(%) <sup>+</sup>	(ppm)*			
Naloxone base brute	0.08	473	n.d.	n.d.	n.d.
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	95	400	200	500
Naloxone base pure	≤ 0,03	85	300	100	400
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	63	200	95	300

+ méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; \* méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

5

10

**Tableau 4 : Analyse HPLC avec méthode de quantification différente de l'essai 2**

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy Naloxone ppm	Aldol ppm	Crotonisé ppm
	(%) <sup>+</sup>	(ppm)*			
Naloxone base brute	0.07	400	n.d	n.d.	n.d.
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	64	400	200	400
Naloxone base pure	≤ 0,03	83	210	91	400
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	59	150	76	250

+ méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; \* méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

15

**REVENDEICATIONS**

1.- Procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés  $\alpha$ - $\beta$  insaturés, comportant les étapes de :

- 5 (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à pH supérieur à 13, dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michaël sur le(s) composé(s)  $\alpha$ - $\beta$  insaturé(s) présent(s) ;
- (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel ; et
- 10 (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique.

2. Procédé selon la revendication 1, comportant à titre d'étape subséquente :

- 15 (iv) transformation du composé morphinique en sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'étape (i) est réalisée par introduction du composé morphinique brut dans la base.

20 4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel l'étape (ii) est réalisée par précipitation obtenue par ajout d'un agent de neutralisation.

25 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel l'étape (iii) est réalisée en même temps que l'étape (iv).

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel le composé morphinique est la naloxone et le composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

30 7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel l'étape (i) est réalisée à une température de 20 à 25°C.

8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, dans lequel l'étape (i) est réalisée avec un temps de contact de moins d'une heure.

5 9. Composition comprenant au moins 99% en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm.

10 10. Composition selon la revendication 9, comprenant au moins 99,5 % en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition selon la revendication 9 ou 10, présentant une teneur en composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé inférieure à 50 ppm.

15 12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11, comprenant en outre au moins un composé issu de la réaction d'aldolisation.

20 13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle la teneur en composé issu de la réaction d'aldolisation est inférieure à 1000 ppm.

14. Composition selon l'une des revendications 9 à 13, comprenant en outre au moins un composé issu de la réaction de crotonisation.

25 15. Composition selon la revendication 14, dans laquelle la teneur en composé issu de la réaction de crotonisation est inférieure à 1000 ppm.

30 16. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, dans laquelle le composé morphinique est la naloxone et le composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

17. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable du composé morphinique est le chlorhydrate de naloxone et le composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

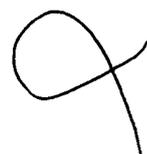
18. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable du composé morphinique est le dihydrate de chlorhydrate de naloxone et le composé  $\alpha$ - $\beta$  insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

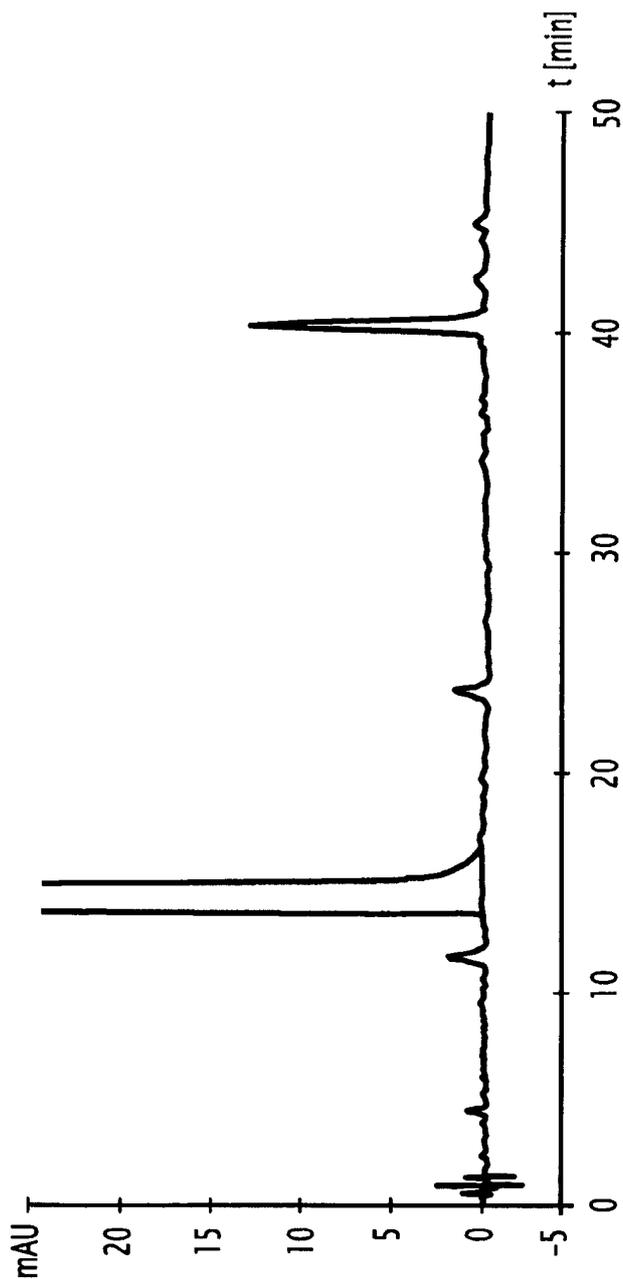
5

19. Composition selon l'une des revendications 16 à 18, comportant en outre du 6'-7 naloxol-naloxone.

20. Composition selon l'une des revendications 16 à 19, comportant en outre la 6'-7' oléfine de 6'-7 naloxol-naloxone.

10





**FIG.1**

2/2



FIG.2