



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010142500/13, 09.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.03.2008 IN 696/DEL/2008

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2012 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.10.2010(86) Заявка РСТ:
IN 2009/000159 (09.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/116084 (24.09.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

**ДАЙРЕКТОР ДЖЕНЕРАЛ, ДИФЕНС
РИСЕРЧ ЭНД ДИВЕЛОПМЕНТ
ОРГАНИЗЕЙШН, МИНИСТРИ ОФ
ДИФЕНС (IN)**

(72) Автор(ы):

**ГУПТА Прадип Кумар (IN),
МАНРАЛ Лаксми (IN),
ГАНЕСАН Кумаран (IN),
МАЛХОТРА Рамеш Чандра (IN),
СЕКХАР Кришнамуртхи (IN)****(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНТАНИЛА****(57) Формула изобретения**

1. Способ получения фентанила, включающий
 - (a) взаимодействие 4-пиперидонгидрохлорида (NPP) с анилином в присутствии восстановительной среды с получением 4-анилинопиперидина (4-ANPP),
 - (b) алкилирование/взаимодействие 4-ANPP, который получают на стадии (a), с фенетилгалогенидом в условиях кипячения с обратным холодильником в сильнощелочной среде с получением 4-анилино-N-фенетилпиперидина и
 - (c) превращение указанного 4-анилино-N-фенетилпиперидина в фентанил при взаимодействии с пропионилхлоридом в присутствии галогенированных углеводов, затем выделение фентанила посредством экстракции растворителем и очистка кристаллизацией из петролейного эфира (60-80°C).
2. Способ по п.1, где восстановительная среда содержит металл и водную карбоновую кислоту, предпочтительно цинк или магний и водную уксусную кислоту, более предпочтительно цинк и 80-90%-ную уксусную кислоту.
3. Способ по п.1, где взаимодействие на стадии (a) сначала проводят при комнатной температуре в течение 15-35 ч, предпочтительно в течение 20-30 ч, с последующим обеспечением повышенной температуры в диапазоне от 50 до 90°C, предпочтительно от 65 до 80°C, в течение 15-35 ч, предпочтительно в течение 20-30 ч.
4. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (a) NPP и анилин используют в

соотношении 1:1.

5. Способ по п.1, где взаимодействие на стадии (а) гасят водой, предпочтительно ледяной водой, и выделяют 4-ANPP фильтрованием с последующей нейтрализацией щелочью.

6. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (b) используемый фенетилгалогенид представляет собой хлорид, бромид или йодид, предпочтительно бромид.

7. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (b) сильнощелочная среда имеет рН около 14, который обеспечивают посредством гидроксида щелочного металла, предпочтительно гидроксида натрия.

8. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (b) проводят необязательную очистку 4-ANPP.

9. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (c) используемые галогенированные углеводороды представляют собой хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, тетрачлорэтан, предпочтительно дихлорэтан.

10. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (c) используют 4-5-кратное количество пропионилхлорида относительно 4-анилино-N-фенетилпиперидина и добавляют его по каплям.

11. Способ по п.1, где при взаимодействии на стадии (c) растворитель, используемый для экстракции растворителем, представляет собой галогенированные углеводороды, предпочтительно дихлорметан.

RU 2010142500 A

RU 2010142500 A