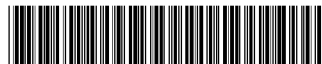




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20110941 T1

HR P20110941 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 217/20 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.03.2012.

(21) Broj predmeta: P20110941T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.12.2011.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2009052234
Datum podnošenja međunarodne prijave: 25.02.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09714576.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 25.02.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009106547
Datum međunarodne objave: 03.09.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2268617 A1
Datum objave europske prijave patenta: 05.01.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2268617 B1
Datum objave europskog patenta: 23.11.2011.

(31) Broj prve prijave: MI20080319

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.02.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: IT

(73) Nositelj patenta:

**Recordati Industria Chimica E Farmaceutica SPA, Via M. Civitali 1, 20148
Milano, IT**

(72) Izumitelji:

**Franca Segnalini, via Isonzo km 4, 900, 04100 Borgo Grappa (Latina), IT
Angela Tuozi, Viale J.F. Kennedy 20 C, 04100 Latina, IT
Angelo Gentile, via Mose Bianchi 5, 20063 Cernusco sul Naviglio (MI), IT**

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

POSTUPAK RAZDVAJANJA DERIVATA IZOKINOLINA

HR P20110941 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Postupak razdvajanja (R,S)-Tetrahidropapaverina (THP) (I) pomoću optički aktivne arilpropionske kiseline, po izboru u smjesi s dodatnom optički aktivnom kiselinom ili anorganskom kiselinom, u odgovarajućem sustavu otapala.
2. Postupak prema zahtjevu 1 koji obuhvaća sljedeće korake:
- 10 a) dovođenje u kontakt (R,S)-THP (I) s optički aktivnom arilpropionskom kiselinom, po izboru u smjesi s dodatnom optički aktivnom kiselinom ili anorganskom kiselinom, u odgovarajućem sustavu otapala,
- b) odvajanje diastereoizomernog spoja (R)-THP istaloženog iz smjese,
- c) dobivanje (R)-THP (Ia) iz razdvojenog diastereoizomera, i/ili po izboru
- d) dobivanje (S)-THP (Ib) iz matične tekućine.
- 15 3. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se optički aktivna arilpropionska kiselina izabire između (S)-naproksena, (S)-ibuprofena, (S)-flurbiprofena i (S)-tropinske kiseline.
4. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje je optički aktivna arilpropionska kiselina (S)-naproksen.
5. Postupak prema zahtjevu 4 koji obuhvaća sljedeće korake:
- a') dovođenje u kontakt (R,S)-THP (I) i (S)-naproksena (II) u otopini u odgovarajućem sustavu otapala,
- b') odvajanje diastereoizomernog spoja (R)-THP·(S)-naproksen (IIIa) istaloženog iz smjese,
- 20 c') dobivanje (R)-THP (Ia) iz razdvojenog diastereoizomera (IIIa).
6. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se dodatna optički aktivna kiselina izabire između (R)-bademove kiseline, (S)-O-acetilbademove kiseline, L-fenil mliječne kiseline, (R)- i (S)-metoksifeniloctene kiseline, (S)-fenilpropionske kiseline, (R)- i (S)-tropinske kiseline, poželjno (R)-bademove kiseline.
7. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 gdje je anorganska kiselina vodeni vodikov halid, poželjno
- 25 klorovodična kiselina ili sumporna kiselina ili fosforna kiselina.
8. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se sustav otapala izabire između ketona, nižih alkohola, aromatskih ugljikovodika i njihovih smjesa, po izboru u prisutnosti vode.
9. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se otapalo izabire između acetona, metiletiketona, metilizobutiketona, metanola, etanola, izopropanola, toluena i njihovih smjesa.
- 30 10. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se otapalo koristi u volumen/težinskom omjeru početnog (R,S)-THP (I) od 2:1 do 15:1.
11. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se optički aktivna arilpropionska kiselina koristi u omjeru ekvivalenata od 0,3:1 do 1:1 s obzirom na (R,S)-THP (I), poželjno od 0,35:1 do 0,8:1, poželjnije od 0,40:1 do 0,65:1.
- 35 12. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva gdje se odvojeni diastereoizomer dalje pročišćava kroz jednu ili više kristalizacija samog spoja prije dobivanja (R)-THP (Ia).
13. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva koji dalje obuhvaća dobivanje (R)-THP (Ia) ili (S)-THP (Ib) u obliku soli, poželjno kao klorovodika.
14. Spojevi (R)-THP·(S)-naproksen i (S)-THP·(S)-naproksen.
- 40 15. Postupak pripreme cis-atrakurija koji obuhvaća pripremu (R)-THP razdvajanjem pomoću optički aktivne arilpropionske kislince, po izboru u smjesi s dodatnom optički aktivnom kiselinom ili anorganskom kiselinom.