



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20160215 T1

HR P20160215 T1

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

(51) MKP:

C07D 233/58 (2006.01)
C07D 303/04 (2006.01)
C07C 15/44 (2006.01)
C07C 33/20 (2006.01)
C07C 47/228 (2006.01)
C07C 45/58 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.03.2016.

(21) Broj predmeta: P20160215T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.03.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2012072796
Datum podnošenja međunarodne prijave: 15.11.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12784296.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 15.11.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013011155
Datum međunarodne objave: 24.01.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2847173 A2
Datum objave europske prijave patenta: 18.03.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2847173 B1
Datum objave europskog patenta: 30.12.2015.

(31) Broj prve prijave: 12167134	(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.05.2012.	(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
201261644284 P	08.05.2012.	US
PCT/EP2012/070870	22.10.2012.	WO
12192612	14.11.2012.	EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Lonza Ltd, Lonzastrasse, 3930 Visp, CH
Florencio Zaragoza Doerwald, Baretstrasse 2, 3930 Visp, CH
Anna Kulesza, Eggustrasse, 3938 Ausserberg, CH
Stephan Elzner, Apollostrasse 6, 3902 Brig-Glis, CH
Robert Bujok, Sokolowska 6m. 34, 01-136 Warszawa, PL
Zbigniew Wrobel, Zwiazku Walki Mlodych 16m. 26, 02-786 Warszawa, PL
Krzysztof Wojciechowski, Gubinowska 7m. 148, 02-956 Warszawa, PL

(74) Zastupnik:

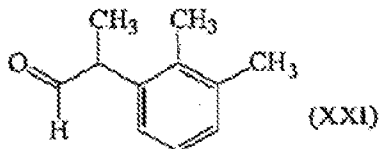
odvjetnik Tomislav Hadžija, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: POSTUPAK ZA PRIPRAVU MEDETOMIDINA

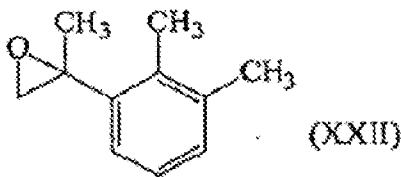
HR P20160215 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za pripremu medetomidina, pri čemu postupak obuhvaća korak (N) i korak (M1); korak (M1) obuhvaća reakciju (M1-reak.); pri čemu reakcija (M1-reak.) je reakcija između spojeva iz skupine koja se sastoji iz spojeva formule (XXI), hidrata spoja formule (XXI) i hemiacetala, spoja formule (XXI),

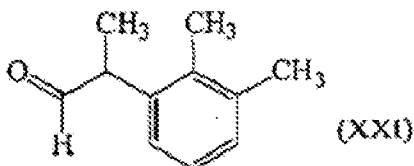


pri čemu se kod hemiacetala, spoja formule (XXI) radi o produktu adicijske reakcije između aldehida, prema formuli (XXI) i jednog alkohola iz skupine koja se sastoji iz terc.-butanola i izopropanola i jednog reagensa (M-reag.) i reagensa (M-A) u otapalu (M-otap.); reagens (M-reag.) je odabran iz skupine koja se sastoji iz p-toluolsulfonilmetilizocijanida, trifluormetansulfonilmetilizocijanida, metansulfonilmetilizocijanida; benzolsulfonilmetilizocijanida; 4-acetamidobenzolsulfonilmetilizocijanida i njihovih mješavina; reagens (M-A) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz amonijaka, sulfamidne kiseline, p-toluolsulfonamida, benzolsulfonamida, 4-acetamidobenzosulfonamida, tritilamina, formamida, uree, urotropina, etilnog estera karbamidne kiseline, acetamida i njihovih mješavina; otapalo (M-otap.) bude odabrano iz skupine koja se sastoji iz N,N-dimetil formamida, C1-6-alkanola, formamida, 1,2-dimetoksietana, NMP, toluola, acetonitrila, propionitrila, etilnog estera karbamidne kiseline, N,N-dimetil acetamida, vode, acetamida i njihovih mješavina; i pri tom spoj formule (XXI) bude spravljen u koraku (N); korak N obuhvaća reakciju (N-reak.); kod koje se radi o reakciji (N-reak.) spoja formule (XXII) s katalizatorom (N-kat.);



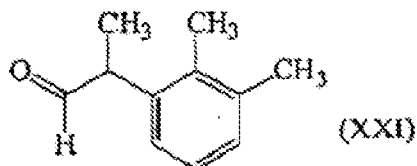
katalizator (N-kat.) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz octene kiseline, mravlje kiseline, trifluorooctene kiseline, metansulfonske kiseline, benzolsulfonske kiseline, p-toluol sulfonske kiseline, kamfor-sulfonske kiseline, HCl, HBr, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HClO₄, BCl₃, BBr₃, BF₃OEt₂, BF₃SM₂, BF₃THF, MgCl₂, MgBr₂, MgI₂, AlCl₃, Al(O-C1-4-alkil)₃, SnCl₄, TiCl₄, Ti (O-C1-4-alkil)₄, ZrCl₄, Bi₂O₃, BiCl₃, ZnCl₂, PbCl₂, FeCl₃, ScCl₃, NiCl₂, Yb(OTf)₃, Yb(Cl)₃, GaCl₃, AlBr₃, Ce(OTf)₃, LiCl, Cu(BF₄)₂, Cu(OTf)₂, NiBr₂ (PPh₃)₂, NiBr₂, NiCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, PtCl₂, InCl₃, kiselih anorganskih čvrstih tvari, kiselih smola ionskih izmjenjivača, s ugljikom tretiranim anorganskim kiselinama i njihovih mješavina.

2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da se kod reakcije (M1-reak.) radi o reakciji između spoja formule (XXI) ili jednog hidrata, spoja formule (XXI)



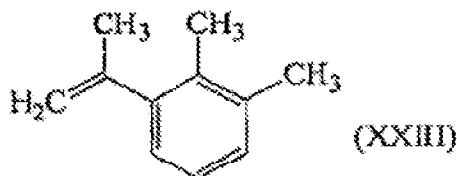
i jednog reagensa (M-reag.) i reagensa (M-A) u otapalu (M-otap.).

3. Postupak prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačen time** da se radi o reakciji (M1-reak.) i jednoj reakciji između spoja formule (XXI),



i jednog reagensa (M-reag.) i reagensa (M-A) u otapalu (M-otap.).

4. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** da reagens (M-reag.) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz p-toluolsulfonilmethylizocijanida, benzolsulfonilmethylizocijanida i njihovih mješavina.
5. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da reagens (M-A) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz amonijaka, sulfamidne kiseline, p-toluolsulfonamida, benzolsulfonamida, 4-acetamidobenzolsulfonamida, tritilamina, formamida i njihovih mješavina.
6. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** da je otapalo (M-otap.) odabrano iz skupine koja se sastoji iz N,N-dimetilformamida, metanola, etanola, n-propanola, izopropanola, butanola, pentanola, heksanola, vode, formamida, 1,2-dimetoksietana, NMP, toluola, acetonitrila, propionitrila, etilnog estera karbamidne kiseline, N,N-dimetilacetamida, acetamida i njihovih mješavina.
7. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 6, **naznačen time** da reakcija (M1-reak.) u prisutnosti spoja (M-spoj) bude provedena, pri čemu spoj (M-spoj) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz amonijaka, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, DBU, DABCO, trietilamina, tributilamina, 4-dimethylaminopiridina, piridina, tBuOK, tBuONa, NaHCO₃, Na₂CO₃, (NH₄)HCO₃, (NH₄)₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, KF i njihovih mješavina.
8. Postupak prema zahtjevu 7, **naznačen time** da spoj (M-spoj) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz amonijaka, sulfamidne kiseline, p-toluolsulfonamida, benzolsulfonamida, 4-acetamidobenzolsulfonamida, trietilamina, formamida i njihovih mješavina.
9. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 8, **naznačen time** da spoj formule (XXI) bude pomiješan najprije s reagensom (M-reag.) i tada bude dodan reagens (M-A);
Ili spoj formule (XXI) bude pomiješan najprije sa reagensom (M-A) i tada bude dodan reagens (M-reag.);
Ili spoj formule (XXI) bude pomiješan istovremeno s reagensom (M-reag.) i s reagensom (M-A).
10. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 9, **naznačen time** da katalizator (N-kat.) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz octene kiseline, mravlje kiseline, trifluoroctene kiseline, metansulfonske kiseline, p-toluolsulfonske kiseline, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, BCl₃, BF₃OEt₂, MgCl₂, MgBr₂, AlCl₃, ZnCl₂, Cu(BF₄)₂, alumino silikata, kiselih smola ionskih izmjenjivača, s ugljikom tretiranim HCl, H₂SO₄ ili HNO₃ i njihovim mješavinama.
11. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 10, **naznačen time** da se reakcija (N-reak.) provodi u otapalu (N-otap.);
otapalo (N-otap.) bude odabrano iz skupine koja se sastoji iz vode, terc.-butanola, izopropanola, acetonitrila, propionitrila, THF, metil-THF, NMP, dioksana, 1,2-dimetoksietana, diklormetana, 1,2-dikloretana, kloroforma, toluola, benzola, klorbenzola, heksana, cikloheksana, etilnog estera octene kiseline, octene kiseline, mravlje kiseline, trifluoroctene kiseline i njihovih mješavina.
12. Postupak prema jednom ili više zahtjeva 1 do 11, **naznačen time** da spoj formule (XXII) bude spravljen u jednom koraku (0) ili u dva koraka, a kod drugog koraka se radi o koraku (01) i koraku (02);
Korak (0) obuhvaća reakciju (O-reak.);
Kod reakcije (O-reak.) radi se o reakciji spoja formule (XXIII) s reagensom (O-reag.);



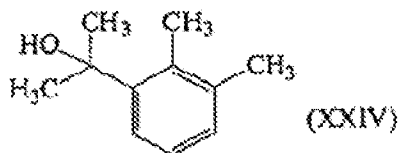
Reagens (O-reag.) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz peroctene kiseline, trifluorperoctene kiseline, perbenzoeve kiseline, 3-klorperbenzoeve kiseline, monoperftalne kiseline, dimetildioksirana, terc.-butilhidroperoksida,
dibenzoilperoksida, kumolhidroperoksida, kisika, zraka, natrij hipoklorita, KHSO₅, Na₂O₂, vodene otopine H₂O₂, u octenoj kiselini otopljenog H₂O₂, u trifluoroctenoj kiselini otopljenog H₂O₂ i njihovih mješavina;
korak (01) obuhvaća reakciju (O1-reak.);
kod reakcije (O1-reak.) se radi o reakciji spoja formule (XXIII) s vodom i jednim spojem (O1-spoj) koji bude odabran iz skupine koja se sastoji iz broma, N-bromsukcinimida, klora, N-klorosukcinimida, joda, N-jodsukcinimida, IBr, BrCl i njihovih mješavina;
korak (02) obuhvaća reakciju (02);

kod reakcije (02-reak.) se radi o reakciji reakcijskog produkta reakcije (01-reak.) s jednom bazom (02-baza); baza (02-baza) bude odabrana iz skupine koja se sastoji iz natrij hidroksida, kalij hidroksida, kalcij hidroksida i njihovih mješavina.

13. Postupak prema zahtjevu 12, **naznačen time** da reagens (0-reag) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz peroctene kiseline, terc.-butil hidroperoksida, kisika, zraka, natrij hipoklorita, vodene otopine H₂O₂, u octenoj kiselini otopljenog H₂O₂, u trifluoroctenoj kiselini otopljenog H₂O₂ i njihovih mješavina.

14. Postupak prema zahtjevima 12 ili 13, **naznačen time** da spoj formule (XXIII) bude spravljen u jednom koraku (P); Korak (P) obuhvaća reakciju (P-reak.);

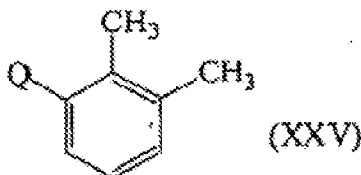
Kod reakcije (P-reak.) je spoj formule (XXIV) izložen temperaturi (P-temp.);



Temperatura (P-temp.) iznosi 0 do 300°C.

15. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time** da spoj formule (XXIV) bude spravljen u tri koraka, gdje se u tri koraka radi o koraku (Q1), koraku (Q2) i koraku (Q3);

korak (Q1) obuhvaća reakciju (Q1-reak.) kroz reakciju spoja formule (XXV) s jednim reagensom (Q1-reag.);



Q stoji za Br, Cl i I;

reagens (Q1-reag.) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz litija, magnezija, aluminija, cinka, kalcija, izopropilmagnezij klorida, izopropilmagnezij bromida, butil litija, sek.-butil litija, i njihovih mješavina;

korak (Q2) obuhvaća reakciju (Q2-reak.);

kod reakcije (Q2-reak.) se radi o reakciji reakcijskog produkta reakcije (Q1-reak.) s acetonom;

korak (Q3) obuhvaća reakciju (Q3-reak.);

kod reakcije (Q3-reak.) se radi o reakciji reakcijskog produkta reakcije (Q2-reak.) s reagensom (Q3-reag.);

reagens (Q3-reag.) bude odabran iz skupine koja se sastoji iz vode, metanola, etanola, oksalne kiseline, limunske kiseline, NH₄Cl, HCl, HBr, HNO₃, H₂SO₄, H₃PO₄, octene kiseline, propionske kiseline, mravlje kiseline i njihovih mješavina.