



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20170379 T1



HR P20170379 T1

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

(51) MKP:

C07D 489/12 (2006.01)
C07D 489/08 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 05.05.2017.

(21) Broj predmeta: P20170379T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 07.03.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/DK2011000128
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.11.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11785301.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.11.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012059103
Datum međunarodne objave: 10.05.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2635586 A1
Datum objave europske prijave patenta: 11.09.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2635586 B1
Datum objave europskog patenta: 08.02.2017.

(31) Broj prve prijave: 201001007
410405 P
201100396
201161489701 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 05.11.2010.
05.11.2010.
25.05.2011.
25.05.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DK
US
DK
US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK
Carla De Faveri, Via dei Colli 28, 31010 Farra di Soligo, IT
Florian Anton Martin Huber, Via G.B. Velutti 34, 30031 Dolo, IT
Mariano Stivanello, Via Marostica 20, 36015 Schio, IT
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: POSTUPAK PROIZVODNJE NALTREKSONA

HR P20170379 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak proizvodnje naltreksona koji obuhvaća reakciju noroksimorfona s ciklopropilmetil halidom u prisutnosti N-etil-2-pirolidona.
- 5 2. Postupak prema zahtjevu 1, gdje se reakcija odvija u prisutnosti čistača (scavenger) kiseline.
3. Postupak prema zahtjevu 2, gdje je čistač kiseline anorganska ili organska baza ili njihova mješavina.
4. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 2-3, gdje je kiseli čistač N,N-dizopropiletilamin.
5. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, gdje ciklopropilmetil halid jest ciklopropilmetil bromid.
- 10 6. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, gdje; prije reakcije s ciklopropilmetil halidom; noroksimorfon se miješa s N-etil-2-pirolidonom i aprotičnim otapalom pri čemu se smjesa noroksimorfona, N-etil-2-pirolidona i aprotičnog otapala koncentrira.
7. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-6, gdje se N-etil-2-pirolidon koristi u težinskom omjeru 0.5:1 prema 10:1 u odnosu na noroksimorfon.
8. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 2-7, gdje je molarni odnos između noroksimorfona i čistača kiseline od oko 1:0.5 do oko 1:2.
- 15 9. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, gdje je molarni odnos između noroksimorfona i ciklopropilmetil halida od oko 1:1 do oko 1:2.
10. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-9, gdje je temperatura reakcije u rasponu od oko 30-100°C.
11. Postupak prema zahtjevu 10, gdje je temperatura reakcije u rasponu od oko 50-70°C, kao u rasponu od 50-55°C ili 55-60°C ili 60-65°C ili 65-70°C.
- 20 12. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, gdje se nastali naltrekson izolira postupkom koji obuhvaća sljedeće korake
 - a) miješanje reakcijske smjese s kiselinom
 - b) koncentriranje reakcijske smjese
 - 25 c) miješanje dobivene smjese s vodom
 - d) po izboru miješanje reakcijske smjese s kiselinom
 - e) po izboru obrada smjese ugljenom
 - f) miješanje dobivene smjese s lužinom
 - g) izoliranje dobivene krutine.
 - 30 h) po izboru suspendiranje krutine u vodi, miješanje s kiselinom nakon čega slijedi miješanje s lužinom i zatim izoliranje dobivene krutine.
 - i) sušenje krutine.
13. Postupak proizvodnje nalmefena koji obuhvaća korake
 - i) proizvodnju naltreksona postupkom prema bilo kojem od zahtjeva 1-12
 - 35 ii) daljnju obradu naltreksona dobivenog prema i) do nalmefena po izboru Wittigovom reakcijom.
14. Postupak prema zahtjevu 13 koji obuhvaća sljedeće naknadne korake
 - iii) taloženje nalmefena u obliku farmaceutski prikladne soli
 - iv) po izboru pročišćavanje dobivene nalmefen soli.