



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2635586 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 489/12 (2006.01)
C07D 489/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.08
(86)	European Application Nr.	11785301.0
(86)	European Filing Date	2011.11.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.11
(30)	Priority	2010.11.05, DK, 201001007 2011.05.25, DK, 201100396 2010.11.05, US, 410405 P 2011.05.25, US, 201161489701 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK-Danmark
(72)	Inventor	DE FAVERI, Carla, Via dei Colli 28, I-31010 Farra di Soligo, IT-Italia HUBER, Florian, Anton, Martin, Via G.B. Velutti 34, I-30031 Dolo, IT-Italia STIVANELLO, Mariano, Via Marostica 20, I-36015 Schio, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR THE MANUFACTURING OF NALTREXONE
(56)	References Cited:	WO-A1-91/05768 WO-A2-2010/039209

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av naltrekson, omfattende omsetning av noroksymorfon med cyklopropylmetylhalogenid i nærvær av N-etyl-2-pyrrolidon.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen finner sted i nærvær av en syreoppfanger.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor syren scavenger er en uorganisk eller organisk base eller en blanding derav.
4. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 2-3, hvor syreoppfangeren er N,N-diisopropyletylamin.
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor cyklopropylmetylhalogenidet er cyklopropylmetylbromid.
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor; før reaksjonen med cyklo-propylmetylhalogenid; blir noroksymorfon blandet med N-etyl-2-pyrrolidon og et ikke-protisk løsningsmiddel hvoretter blandingen av noroksymorfon, N-etyl-2-pyrrolidon og ikke-protisk løsningsmiddel konsentreres.
7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor N-etyl-2-pyrrolidon anvendes i en vekt etter vektforhold på 0,5:1 til 10:1 i forhold til til noroksymorfon.
8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 2-7, hvor det molare forholdet mellom noroksymorfon og syreoppfanger er fra ca. 1:0,5 til ca. 1:2.
9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor det molare forholdet mellom noroksymorfon og cyklopropylmetylhalogenid er fra ca. 1:1 til ca. 1:2.
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvor reaksjonstemperaturen er i området ca. 30-100°C.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor reaksjonstemperaturen er i området ca. 50-70°C, så som i området 50-55°C eller 55-60°C eller 60-65°C eller 65-70°C.

12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor det dannede naltrekson isoleres ved en metode omfattende følgende trinn

- a) blanding av reaksjonsblandingen med en syre
- b) konsentrering av reaksjonsblandingen
- c) blanding av den resulterende blandingen med vann
- d) eventuelt blanding av reaksjonsblandingen med en syre
- e) eventuelt behandling av blandingen med trekull
- f) blanding av den resulterende blandingen med en base
- g) isolering av det resulterende faste stoffet
- h) eventuelt suspensjon av det faste stoffet i vann, blanding med syre fulgt av blanding med base og deretter isolering av det resulterende faste stoffet.
- i) tørking av det faste stoffet.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av nalmefen omfattende trinnene

- i) fremstilling av naltrekson ved en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-12
- ii) videre prosessering av naltrekson oppnådd fra i) til nalmefen eventuelt ved Wittig-reaksjon.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13 omfattende følgende påfølgende trinn

- iii) utfelling av nalmefen som et farmasøytisk akseptabelt salt
- iv) eventuelt rensning av det oppnådde nalmefensaltet.