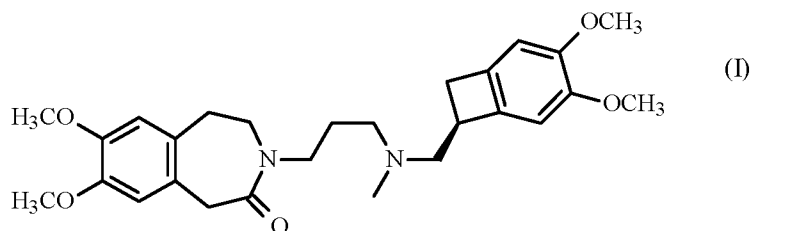


П. формулы: 28

Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):

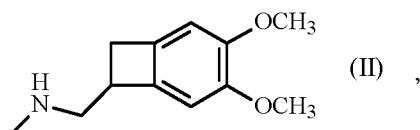


- 5 sau 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onă, a sărurilor sale de adiție cu acizi acceptabili farmaceutic și a hidraților acestora.

Ivabradina, precum și sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, și
 10 îndeosebi hidrociorura sa, posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, în special proprietăți bradicardice, ceea ce face ca acești compuși să fie utili în tratamentul sau prevenirea diverselor situații clinice de ischemie miocardică cum este angina pectorală, infarctul miocardic și tulburările asociate ale ritmului, precum și în diverse patologii ce se referă la tulburări ale ritmului, în special supraventriculare, și în cazuri de insuficiență cardiacă.

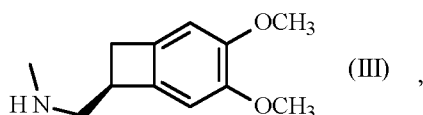
- 15 Prepararea și utilizarea terapeutică a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, și îndeosebi a hidrociorurii sale, au fost descrise în brevetul european [1].

Brevetul respectiv descrie sinteza hidrociorurii de ivabradină pornind de la compusul cu formula (II):

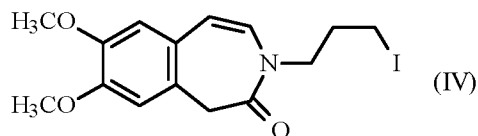


20

care este separat optic pentru a obține compusul cu formula (III):

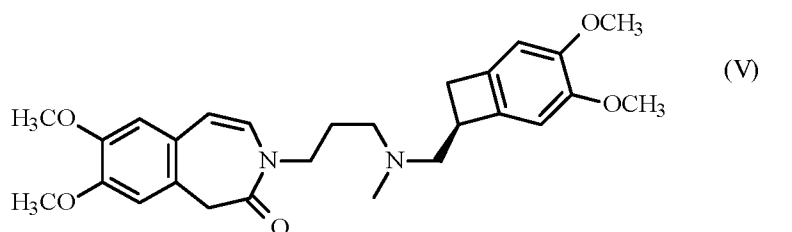


care este supus reacției cu compusul cu formula (IV):



25

pentru a obține compusul cu formula (V):

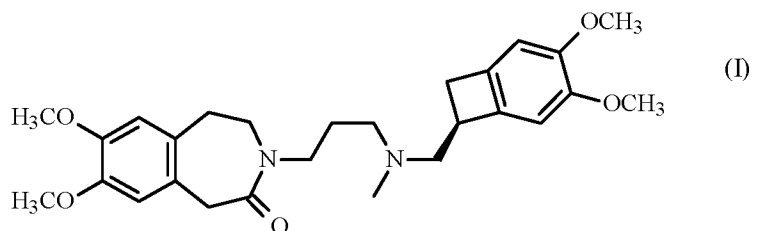


a cărui hidrogenare catalitică duce la obținerea ivabradinei, care este apoi transformată în hidrociorura sa.

- 30 Dezavantajul acestei metode de sinteză constă în faptul că duce la obținerea ivabradinei într-un randament de doar 1%.

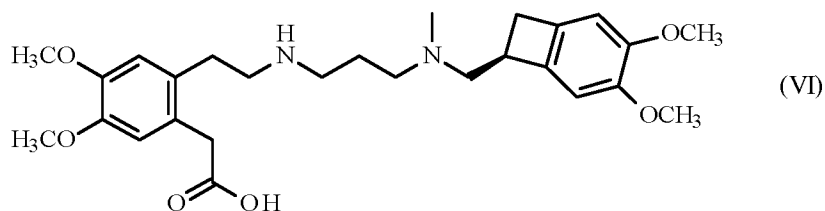
Având în vedere valoarea farmaceutică a acestui compus, era important de a-l putea obține printr-un procedeu eficient de sinteză care ar rezulta în obținerea ivabradinei într-un randament bun.

Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):



5

procedeu care se caracterizează prin aceea că compusul cu formula (VI):



10

este supus unei reacții de lactamizare,
în prezența unui agent de ciclizare și a unei baze,
intr-un solvent organic,

15

pentru a obține ivabradina cu formula (I), care poate fi transformată în sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic selectat dintre acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosforic, acid acetic, acid trifluoroacetic, acid lactic, acid piruvic, acid malonic, acid succinic, acid glutaric, acid fumaric, acid tartaric, acid maleic, acid citric, acid ascorbic, acid oxalic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic și acid camforic, și în hidrații acestora.

20

Printre agenții de ciclizare care pot fi utilizați pentru reacția de lactamizare a compusului cu formula (VI) pot fi menționați, în calitate de exemplu nelimitativ, următorii reagenți: clorură de oxalil, clorură de tionil, *N,N*-diciclohexilcarbodiimidă (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (EDCI), *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), anhidridă de acid ciclic 1-propanfosfonic (T3P) și 1-(metilsulfonil)-1H-benzotriazol.

25

Agentul de ciclizare utilizat preferențial pentru reacția de lactamizare a compusului cu formula (VI) este clorura de tionil.

Cantitatea de clorură de tionil utilizată preferențial pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) este cuprinsă între 1 și 5 echivalenți, inclusiv.

30

Printre bazele care pot fi utilizate pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) pot fi menționate, în calitate de exemplu nelimitativ, trietilamina, diisopropiletilamina și piridina. Baza utilizată preferențial pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) este trietilamina.

Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) pot fi menționați, în calitate de exemplu nelimitativ, diclorometanul, tetrahidrofuranul, acetonitrilul, acetona și toluenul.

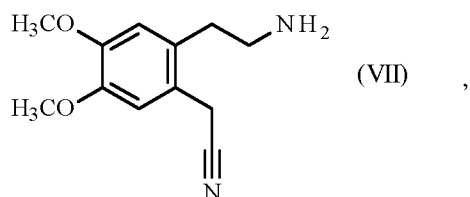
35

Solventul organic utilizat preferențial pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) este diclorometanul.

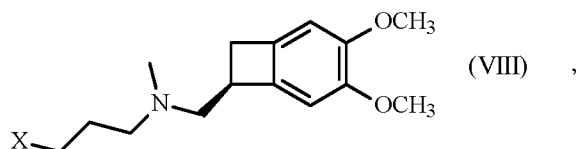
Reacția de lactamizare a compusului cu formula (VI) este, de preferință, realizată la o temperatură cuprinsă între 0°C și 40°C, inclusiv.

40

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei pornind de la compusul cu formula (VI), procedeu care se caracterizează prin aceea că compusul menționat cu formula (VI) este preparat pornind de la compusul cu formula (VII):

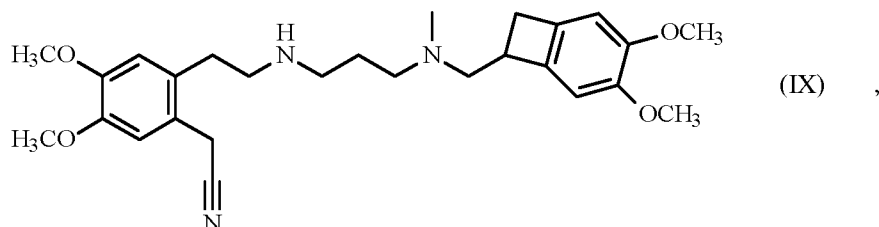


care este supus reacției cu compusul cu formula (VIII):



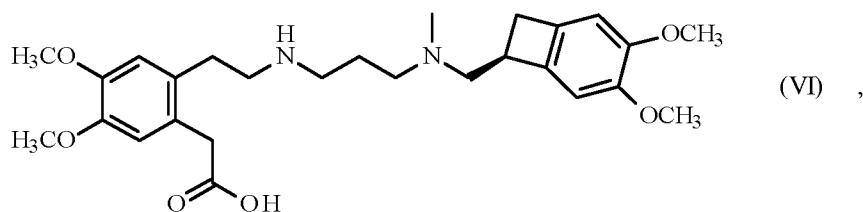
5

unde X reprezintă un atom de halogen, o grupă mezilat sau o grupă tozilat,
în prezența unei baze,
intr-un solvent organic,
pentru a obține compusul cu formula (IX):

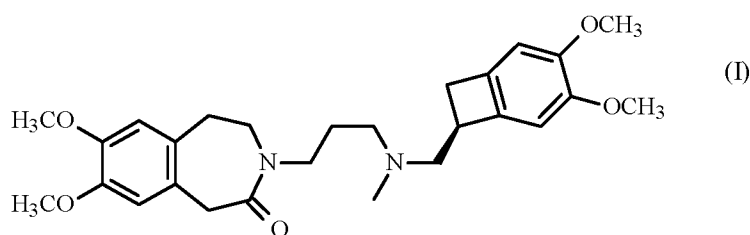


10

care este hidrolizat, prin acțiunea unei baze într-un amestec de solvent organic și apă, pentru a forma compusul cu formula (VI):



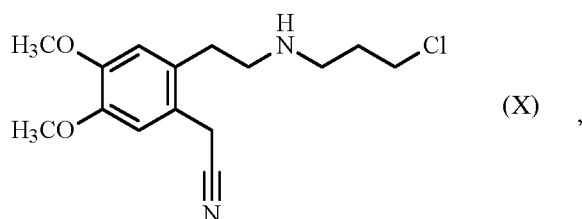
care este transformat în ivabradină cu formula (I):



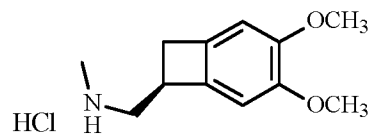
15

conform procedurii descris mai sus.

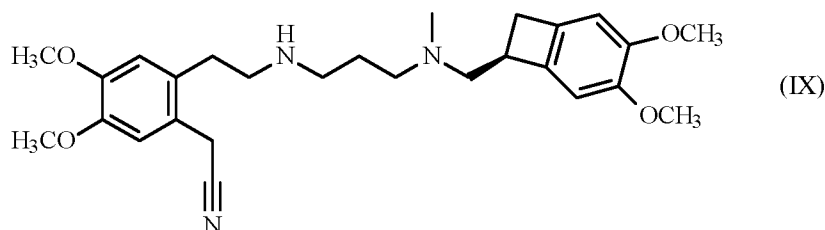
Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei pornind de la compusul cu formula (VI), procedeu care se caracterizează prin aceea că compusul menționat cu formula (VI) este preparat pornind de la compusul cu formula (X):



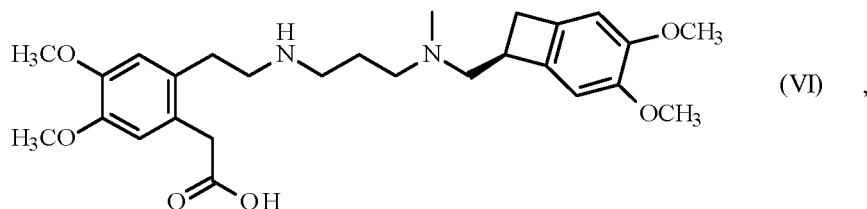
care este supus reacției cu hidrociorura compusului cu formula (III):



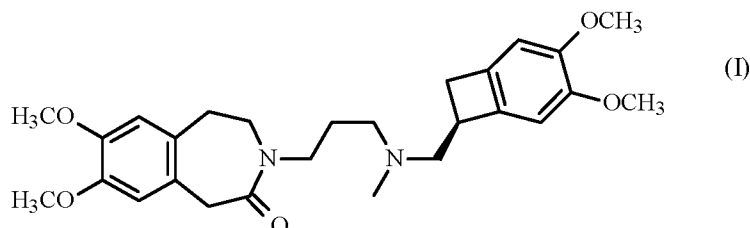
5 în prezența unei baze,
intr-un solvent organic,
pentru a obține compusul cu formula (IX):



care este hidrolizat, prin acțiunea unei baze într-un amestec de solvent organic și apă, pentru a forma compusul cu formula (VI):



10 care este transformat în ivabradină cu formula (I):



conform procedurii descris mai sus.

Printre bazele care pot fi utilizate pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) pot fi menționate, în calitate de exemplu nelimitativ, bazele anorganice, precum carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de cesiu, hidrocarbonatul de potasiu și hidrogencarbonatul de sodiu, și bazele organice precum trietilamina, diisopropiletilamina și piridina.

Baza utilizată preferențial pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau a reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este trietilamina.

Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) pot fi menționați, în calitate de exemplu nelimitativ, acetonitrilul, acetona, metiletilcetona (MEC), dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirolidona (NMP) și dimetilsulfoxidul (DMSO).

Solventul organic utilizat preferențial pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este acetonitrilul.

Reacția de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacția de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este, de preferință, realizată la o temperatură cuprinsă între 20°C și 100°C, inclusiv.

Printre bazele care pot fi utilizate pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) pot fi menționate, în calitate de exemplu nelimitativ, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de litiu și hidroxidul de bariu.

Baza utilizată preferențial pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este hidroxidul de sodiu.

Solventul organic utilizat preferențial pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este un solvent alcoolic.

Printre solvenții alcoolici care pot fi utilizați pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) pot fi menționați, în calitate de exemplu nelimitativ, metanolul, etanolul, izopropanolul și butanolul.

Solventul alcoolic utilizat preferențial pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este etanolul.

Hidroliza compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este, de preferință, realizată la o temperatură cuprinsă între 0°C și 110°C, inclusiv.

Compușii cu formulele (VI), (IX) și (X) și, de asemenea, 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol, oxalat de etil *N*-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninat și (2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitril sunt compuși noi, pentru utilizarea în calitate de intermediari ai sintezei în industria chimică sau farmaceutică, în special în sinteza ivabradinei, a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic și a hidraților acestora, și formează astfel o parte integrantă a prezentei invenții.

Lista abrevierilor folosite:

DMF: dimetilformamidă

DMSO: dimetilsulfoxid

RMN: Rezonanță Magnetică Nucleară

p.t.: punctul de topire

THF: tetrahidrofuran

Spectrele RMN sunt înregistrate la un aparat Bruker la 400 MHz pentru spectrele proton și la 100 MHz pentru spectrele carbon.

Devierile chimice sunt exprimate în ppm (referință internă: TMS).

Următoarele abrevieri sunt folosite pentru a descrie punctele maxime: singlet (s), dublet (d), dublet al dubletelor (dd), triplet (t), cvadruplet (q), multiplu (m).

Exemplele prezentate mai jos ilustrează invenția.

PREPARAREA A:

***N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamidă**

La o soluție de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamină (50 g, 276 mmoli) în 350 mL de acetat de etil agitat la temperatura mediului ambiant se adaugă, sub formă de picături, o soluție de anhidridă trifluoroacetică (46,1 mL, 330 mmoli) în 40 mL de acetat de etil. După aflarea în contact timp de o oră la temperatura mediului ambiant, amestecul este hidrolizat cu 100 mL de apă. Faza organică este spălată cu un amestec de apă/trietilamină (100 mL/38,5 mL) și 100 mL de soluție apoasă saturată de NaCl și apoi este uscată pe MgSO₄ și supusă uscării pentru a obține 65,8 g de substanță solidă de culoare bej ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 86%

p.t.: 93°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): 2,86 ppm (2H, t) – 3,62 ppm (2H, q) – 3,89 ppm (6H, s) – 6,52 ppm (NH) – 6,71 ppm și 6,84 ppm (3H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): 34,4 ppm (CH₂) – 41,3 ppm (CH₂) – 55,8 ppm (2CH₃) – 111,6 ppm și 111,8 ppm (2CH) – 115,8 ppm (CF₃, q, ¹J(¹⁹F-¹³C)=288Hz) – 120,7 ppm

(1CH) – 130,0 ppm, 147,9 ppm și 149,1 ppm (3 Cq) – 157,5 ppm (C=O, $^2J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})=37\text{Hz}$).

PREPARAREA B:

N-[2-[2-(clorometil)-4,5-dimetoxifenil]etil]-2,2,2-trifluoroacetamidă

Intr-o butelie cu trei gâturi se amestecă *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamidă (35 g, 126 mmoli) și 37 % formaldehidă apoasă (776 mL, 1,014 mol) în 120 mL de diclormetan la temperatura de 0°C. La amestecul bifazic obținut se adaugă lent, la temperatura de 0°C, 345 mL de soluție apoasă de acid clorhidric de 37 % și se încălzește la temperatura de 40°C. După aflarea în contact timp de 3 ore, amestecul se hidrolizează cu 250 mL de apă și se spală faza apoasă cu diclormetan (2 x 100 mL). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 și se pun la uscat în vid pentru a obține o beza de culoare bej (38,2 g). Produsul obținut este recristalizat din toluen pentru a obține 31,5 g de praf alb ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 77%

p.t.: 140°C

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): 2,89 ppm (2H, t) – 3,58 ppm (2H, q) – 3,79 ppm (3H, s) – 3,81 ppm (3H, s) – 4,54 ppm (2H, s) – 6,45 ppm (NH) – 6,60 ppm (1H, s) – 6,77 ppm (1H, s).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz): 31,0 ppm (CH_2) – 40,8 ppm (CH_2) – 44,4 ppm (CH_2) – 55,9 ppm (CH_3) – 56,0 ppm (CH_3) – 112,7 ppm (CH) – 113,6 ppm (CH) – 115,8 ppm (CF_3 , q, $^1J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})=288\text{Hz}$) – 127,7 ppm, 129,1 ppm, 148,0 ppm și 150,0 ppm (4 Cq) – 157,6 ppm (C=O, $^2J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})=37\text{Hz}$).

PREPARAREA C:

N-[2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil]-2,2,2-trifluoroacetamidă

Intr-o butelie cu trei gâturi se agită, la temperatura mediului ambiant, o suspensie de cianură de sodiu (9,8 g, 200 mmoli) în 160 mL de DMSO. La suspensie se adaugă, sub formă de picături, o soluție de *N*-[2-[2-(clorometil)-4,5-dimetoxifenil]etil]-2,2,2-trifluoroacetamidă (26 g, 798 mmoli) în 80 mL de DMSO. După aflarea în contact timp de 1 oră și 30 de minute la temperatura mediului ambiant, amestecul se hidrolizează cu 300 mL de apă și se extrage cu diclormetan (3 x 150 mL). Fazele organice se combină și se spală cu soluție apoasă de 10% de NaOAc (150 mL) și soluție saturată apoasă de NaCl (4 x 150 mL), și apoi se usucă pe MgSO_4 și se pun la uscat în vid. Produsul obținut este recristalizat din toluen (66 mL) pentru a obține 12,8 g de praf alb ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 51%

p.t.: 131°C

^1H RMN (DMSO, 400MHz): 2,78 ppm (2H, t) – 3,38 ppm (2H, q) – 3,73 ppm (6H, s) – 3,91 ppm (2H, s) – 6,80 ppm (1H, s) – 6,95 ppm (1H, s) – 9,52 ppm (NH, t).

^{13}C RMN (DMSO, 100MHz): 19,8 ppm (CH_2) – 31,0 ppm (CH_2) – 39,6 ppm (CH_2) – 55,4 ppm (CH_3) – 55,5 ppm (CH_3) – 113,1 ppm (CH) – 113,7 ppm (CH) – 115,9 ppm (CF_3 , q, $^1J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})=288\text{Hz}$) – 119,3 ppm, 121,2 ppm, 129,0 ppm, 147,5 ppm și 148,2 ppm (5 Cq) – 156,2 ppm (C=O, $^2J(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})=36\text{Hz}$).

PREPARAREA D:

[2-(2-aminoetil)-4,5-dimetoxifenil]acetonitril

La temperatura de 50°C se încălzește un amestec de *N*-[2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil]-2,2,2-trifluoroacetamidă (20,5 g, 64,8 mmoli), etanol (160 mL), carbonat de potasiu (13,2 g, 97,2 mmoli) și apă (40 mL). După aflarea în contact timp de 1 oră și 30 de minute, amestecul se extrage prin adăugarea a 200 mL de diclormetan și 100 mL de soluție apoasă saturată de NaCl. Se extrage faza apoasă cu 100 mL de diclormetan. Fazele organice se combină, se spală cu soluție apoasă saturată de NaCl (100mL), se usucă pe MgSO_4 și se pun la uscat în vid pentru a obține 10 g de ulei de culoare galbenă ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 70%

p.t.: 78°C

RMN ¹H (DMSO, 400MHz): 2,61 ppm (2H, m) – 2,72 ppm (2H, m) – 3,40 to 3,00 (NH₂+HDO) – 3,72 ppm (3H, s) – 3,73 ppm (3H, s) – 3,90 ppm (2H, s) – 6,81 ppm (1H, s) – 6,92 ppm (1H, s)

RMN ¹³C (DMSO, 100MHz): 20,0 ppm (CH₂) – 35,9 ppm (CH₂) – 42,9 ppm (CH₂) – 55,5 ppm (CH₃) – 55,6 ppm (CH₃) – 113,0 ppm (CH) – 113,7 ppm (CH) – 119,6 ppm, 121,0 ppm, 131,0 ppm, 147,1 ppm și 148,3 ppm (5 Cq).

PREPARAREA E:

3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol

La temperatura de 50°C se încălzește un amestec de hidrociorura de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamină (20 g, 82 mmoli), trietilamină (34,2 mL, 246 mmoli) și 3-bromo-1-propanol (14,8 g, 107 mmoli) în 100 mL THF cu 5 % DMF. După aflarea în contact timp de 24 de ore, amestecul se hidrolizează cu 80 mL de apă și se extrage cu 80 mL de diclorometan. Faza organică se spală cu soluție apoasă saturată de NaCl (5 x 60 mL), se usucă pe MgSO₄ și se pune la uscat pentru a obține 23,7 g de ulei de culoare galbenă ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 96%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,66 ppm (2H, m) – 2,31 ppm (3H, s) – 2,50 to 2,70 ppm (5H, m) – 3,21 ppm (1H, dd) – 3,54 ppm (1H, m) – 3,77 ppm (6H, s și 2H, m) – 6,62 ppm (1H, s) – 6,69 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): 27,7 ppm (CH₂) – 34,8 ppm (CH₂) – 40,4 ppm (CH) – 42,3 ppm (CH₃) – 56,2 ppm (CH₃) – 56,3 ppm (CH₃) – 59,1 ppm (CH₂) – 62,8 ppm (CH₂) – 64,9 ppm (CH₂) – 106,7 ppm (CH) – 107,4 ppm (CH) – 134,8 ppm, 138,5 ppm, 140,4 ppm, și 149,9 ppm (4 Cq).

PREPARAREA F:

3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-1-propanamină

La un amestec de 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol (20,8 g, 78,4 mmoli) și trietilamină (11 mL, 78,9 mmoli) în 200 mL de diclorometan se adaugă, la temperatura mediului ambiant, 8,65 mL de clorură de tionil (157 mmoli). După aflarea în contact timp de 3 ore la temperatura de 40°C, se hidrolizează amestecul cu 150 mL de apă și 30 mL de soluție apoasă 1N de NaOH. Se ajustează pH-ul fazei apoase până la 10 cu ajutorul soluției apoase 10N de NaOH și se extrage cu 50 mL de diclorometan. Se combină fazele organice și se spală cu soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ (100mL), se usucă pe MgSO₄ și se pun la uscat în vid pentru a obține 19,8 g de ulei de culoare cafenie ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 89%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,90 ppm (2H, m) – 2,28 ppm (3H, s) – 2,65 ppm (3H, m) – 2,68 ppm (2H, m) – 3,19 ppm (1H, dd) – 3,54 ppm (1H, m) – 3,56 ppm (2H, t) – 3,78 ppm (6H, s) – 6,62 ppm (1H, s) – 6,66 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz): 30,2 ppm (CH₂) – 35,0 ppm (CH₂) – 40,6 ppm (CH) – 42,6 ppm (CH₃) – 43,1 ppm (CH₂) – 54,8 ppm (CH₂) – 56,2 ppm (CH₃) – 56,3 ppm (CH₃) – 62,0 ppm (CH₂) – 106,8 ppm (CH) – 107,4 ppm (CH) – 135,0 ppm, 135,0 ppm, 149,3 ppm și 149,9 ppm (4 Cq).

PREPARAREA G:

Oxalat de 3-cloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-*N*-metil-1-propanamină

5 La o soluție de 3-cloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-*N*-metil-1-propanamină (19,8 g, 69,8 mmoli) în 60 mL de acetat de etil încălzit la reflux se adaugă o soluție de acid oxalic (6,91 g, 76,7 mmoli) în 60 mL de etanol. Amestecul se precipită în timpul contactului la reflux. După ce este readus la temperatura mediului ambiant, amestecul este filtrat și spălat cu 20 mL de etanol pentru
10 a obține 17,35 g de praf de culoare cafenie ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 67%

p.t: 154°C

^1H RMN (DMSO, 400MHz): 2,14 ppm (2H, m) – 2,75 ppm (3H, s) – 2,88 ppm (1H, dd) – 3,12 ppm (2H, m) – 3,16 ppm (1H, dd) – 3,28 ppm (1H, dd) – 3,41 ppm (1H, dd) – 3,69 to 3,75 ppm (9H, m) – 6,79 ppm (1H, s) – 6,86 ppm (1H, s) – 9,21 ppm (2OH).
15

^{13}C RMN (DMSO, 100MHz): 26,8 ppm (CH₂) – 35,0 ppm (CH₂) – 37,5 ppm (CH) – 40,1 ppm (CH₂) – 42,6 ppm (CH₂) – 53,1 ppm (CH₂) – 55,8 ppm (CH₃) – 55,9 ppm (CH₃) – 58,6 ppm (CH₂) – 107,6 ppm (CH) – 108,0 ppm (CH) – 134,2 ppm, 135,7 ppm, 149,3 ppm și 150,2 ppm (4 Cq) – 164,4 ppm (C=O).
20

PREPARAREA H:

Oxalat de etil *N*-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninat

Un amestec de [2-(2-aminoetil)-4,5-dimetoxifenil]acetonitril (6,5 g, 29,5 mmol) și acrilat de etil (3,9 ml, 36 mmol, 1,2 echiv.) în 120 mL de etanol se agită timp de 20 de ore la temperatura mediului ambiant. Amestecul reacției este supus uscării în vid; apoi amestecul brut al reacției este extras într-un amestec de acetat de etil (133 mL) și etanol (13 mL) și este încălzit la reflux în prezența acidului oxalic (2,52 g, 28 mmol, 0,95 echiv.). Amestecul se precipită în timpul contactului la reflux. După ce este readus la temperatura mediului ambiant, amestecul este filtrat și spălat cu 19 ml de acetat de etil pentru a obține un praf alb (9 g) ce corespunde compusului indicat în titlu.
25
30

Randament: 74%

p.t: 218°C

^1H RMN (CDCl₃, 400MHz): 1,19 ppm (3H, t) – 2,74 ppm (2H, t) – 2,88 ppm (2H, m) – 3,06 ppm (2H, m) – 3,17 ppm (2H, t) – 3,74 ppm (3H, s) – 3,75 ppm (3H, s) – 3,93 ppm (2H, s) – 4,09 ppm (2H, quadruplet) – 6,88 ppm (1H, s) – 6,97 ppm (1H, s).
35

^{13}C RMN (CDCl₃, 100MHz): 14,00 ppm (CH₃) – 19,86 ppm (CH₂) – 28,28 ppm (CH₂) – 30,39 ppm (CH₂) – 42,25 ppm (CH₂) – 47,19 ppm (CH₂) – 55,60 ppm (CH₃) – 55,62 ppm (CH₃) – 60,53 ppm (CH₂) – 113,13 ppm (CH) – 113,74 ppm (CH) – 119,36 ppm (Cq) – 121,40 ppm (Cq) – 127,70 ppm (Cq) – 147,73 ppm (Cq) – 148,42 ppm (Cq) – 164,65 ppm (Cq) – 170,29 ppm (Cq).
40

PREPARAREA I:

(2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitril

45 La o suspensie de 10,8 g de NaBH₄ (284 mmol, 11 echiv.) în 110 mL de THF se adaugă, la câteva intervale într-o perioadă de timp, oxalat de etil *N*-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninat (10,6 g, 25,9 mmol). Se agită timp de 30 de minute la temperatura mediului ambiant, și apoi se toarnă 23,1 ml de metanol (570 mmol, 22 echiv.) sub formă de picături. Amestecul este încălzit timp de 16 ore la temperatura de 60°C, și apoi este hidrolizat cu 100 mL de acid clorhidric de 5N. Apoi se adaugă 100 mL de diclorometan și 200 mL de apă demineralizată. După separarea fazelor, se adaugă 50 ml de soluție de hidroxid de sodiu de 10N (pH > 10) la faza apoasă și extragerea se realizează cu ajutorul a 3 x 70 mL de diclorometan. Fazele organice sunt
50 combinate și spălate cu 2 x 75 mL de soluție apoasă saturată de NaCl și apoi se usucă pe MgSO₄. După uscarea în vid, se obțin 6,15 g de ulei incolor ce corespunde compusului indicat în titlu.
55

Randament: 85%

RMN^1H ($CDCl_3$, 400MHz): 1,54 ppm (2H, quintuplet) – 2,59 ppm (2H, t) – 2,66 ppm (4H, m) – 3,44 ppm (2H, t) – 3,72 ppm (3H, s) – 3,73 ppm (3H, s) – 3,88 ppm (2H, s) – 6,82 ppm (1H, s) – 6,91 ppm (1H, s).

5 $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 100MHz): 19,96 ppm (CH_2) – 32,44 ppm (CH_2) – 32,69 ppm (CH_2) – 46,73 ppm (CH_2) – 50,58 ppm (CH_2) – 55,51 ppm (CH_3) – 55,59 ppm (CH_3) – 59,62 ppm (CH_2) – 112,98 ppm (CH) – 113,65 ppm (CH) – 119,54 ppm (Cq) – 120,92 ppm (Cq) – 131,27 ppm (Cq) – 147,03 ppm (Cq) – 148,23 ppm (Cq).

10 PREPARAREA J:

(2-[2-[(3-cloropropil)amino]etil]-4,5-dimetoxifenil)acetonitril

La un amestec de 2-[2-[(3-hidroxipropil)amino]etil]-4,5-dimetoxifenil)acetonitril (1,7 g, 6,1 mmol) și trietilamină (2,5 ml, 18,3 mmol, 3 echiv.) în 16 mL de diclorometan se adaugă turnând sub formă de picături o soluție compusă din 885 μ L de clorură de tionil (12,2 mmoli, 2 echiv.) și 1 mL de diclorometan. Amestecul este încălzit timp de 2 ore la temperatura de 40°C, și apoi, după ce a fost readus la temperatura mediului ambiant, se hidrolizează cu 15 ml de apă demineralizată. După agitarea pe parcursul unei nopți la temperatura mediului ambiant, se adaugă 3 mL de soluție apoasă de 10N de hidroxid de sodiu (pH > 10). După separarea fazelor, faza organică se înlătură și se păstrează. Faza apoasă se extrage cu 20 ml de diclorometan. Fazele organice se combină și se spală cu 25 mL de soluție apoasă saturată de NaCl și apoi se usucă pe $MgSO_4$. După uscarea în vid, se obține 1,5 g de ulei de culoare cafenie ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 83%

RMN^1H ($CDCl_3$, 400MHz): 1,91 ppm (2H, quintuplet) – 2,75 ppm (2H, m) – 2,77 ppm (2H, m) – 2,83 ppm (2H, m) – 3,59 ppm (2H, t) – 3,71 ppm (2H, s) – 3,86 ppm (3H,s) – 3,87 ppm (3H, s) - 6,71 ppm (1H, s) – 6,84 ppm (1H, s).

30 $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 100MHz): 21,11 ppm (CH_2) – 32,73 ppm (CH_2) – 33,16 ppm (CH_2) – 43,04 ppm (CH_2) – 46,88 ppm (CH_2) – 50,45 ppm (CH_2) – 56,03 ppm (CH_3) - 56,08 ppm (CH_3) – 112,17 ppm (CH) – 113,08 ppm (CH) - 118,20 ppm (CH) – 120,02 ppm (Cq) – 130,19 ppm (Cq) – 147,72 ppm (Cq) – 148,74 ppm (Cq).

35 EXEMPLUL 1:

{2-[2-({3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil}acetonitril

Prima variantă

40 Un amestec de oxalat de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-1-propanamină (15 g, 40,1 mmoli) și 85 mL de soluție apoasă 1N de NaOH în 150 mL de diclorometan se agită timp de o oră la temperatura mediului ambiant. Amestecul se separă, faza organică se usucă pe $MgSO_4$ și este supusă uscării în vid pentru a obține 11,3 de ulei portocaliu ce corespunde 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-1-propanamină.

45 Produsul obținut mai sus se agită la temperatura mediului ambiant în prezența iodurii de potasiu (1,46 g, 8,78 mmoli) în 200 mL de acetonitril. La amestecul rezultat se adaugă succesiv trietilamină (5,6 mL, 40,2 mmoli) și apoi [2-(2-aminoetil)-4,5-dimetoxifenil]acetonitril (8,82 g, 40,1 mmoli) dizolvat în 50 mL de acetonitril. După aflarea în contact timp de 24 ore la temperatura de 60°C, se adaugă 150 mL de apă și amestecul se extrage prin adăugarea diclorometanului (150 mL). Faza organică se spală cu 185 mL de apă și 15 mL de soluție apoasă de acid clorhidric de 37 %. Faza apoasă este colectată, se adaugă 185 mL de soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ și faza rezultată se extrage cu 150 mL de diclorometan. Faza organică se usucă pe $MgSO_4$ și este supusă uscării pentru a obține 14,1 g de ulei portocaliu ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 75%

A doua variantă

Un amestec de (2-{2-[(3-cloropropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitril (870 mg, 2,93 mmol), hidrociorura de 1-[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-*N*-metilmetanamină (714 mg, 2,93 mmol) și trietilamină (1,25 mL, 8,97 mmol, 3 echiv.) în 10 mL de acetonitril se încălzește la reflux timp de 6 ore. După ce este readus la temperatura mediului ambiant, amestecul este filtrat în vid. Filtratul se usucă pe MgSO₄ și este supus uscării în vid pentru a obține o beza de culoare cafenie (0,9 g, 66 %) ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 66%

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): 2,10 ppm (12H, s) – 2,45 ppm (2H, m) – 2,84 to 2,94 ppm (2H, m) – 3,10 to 3,60 ppm (10H, m) 3,80 ppm (6H, m) – 4,36 ppm (NH, s) – 6,56 ppm (1H, s) – 6,69 ppm (1H, s) – 6,78 ppm (1H, s) – 6,83 ppm (1H, s).

¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz): 21,3 ppm (CH₂) – 21,8 ppm (CH₂) – 29,0 ppm (CH₂) – 36,2 ppm (CH₂) – 37,5 ppm (CH) – 40,7 ppm (CH₃) – 45,6 ppm (CH₂) – 48,6 ppm (CH₂) – 55,1 ppm (CH₂) – 56,1 ppm (CH₃) – 56,2 ppm (CH₃) – 56,4 ppm (CH₃) – 56,6 ppm (CH₃) – 60,1 ppm (CH₂) – 107,1 ppm (CH) – 107,3 ppm (CH) – 112,7 ppm (CH) – 113,6 ppm (CH) – 119,0 ppm, 120,8 ppm, 126,7 ppm, 134,1 ppm, 134,2 ppm, 148,5 ppm, 149,2 ppm, 149,9 ppm și 150,9 ppm (9C q).

EXEMPLUL 2:

2-{2-[(3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil]amino)etil}-4,5-dimetoxifenil}acid acetic

1,3 g de produs obținut în Exemplul 1 (2,77 mmoli) și 1,11 g de pastile de NaOH (27,7 mmoli) se încălzesc la reflux în 6,2 mL de etanol și 14,6 mL de apă. După 6 ore de reflux, amestecul reacției este hidrolizat cu 10 mL de apă, și se adaugă 20 mL de diclorometan. Faza organică se extrage cu 20 mL de apă. Fazele apoase se combină și se spală cu 15 mL de diclorometan. PH-ul fazei apoase spălate este ajustat până la 7 cu ajutorul soluției de acid clorhidric de 37 % și apoi se usucă în vid. Substanța solidă galbenă obținută în acest mod se extrage în 40 mL de acetonă la temperatura mediului ambiant. Suspensia obținută este filtrată în vid. Soluțiile de filtrării sunt puse la uscare în vid pentru a obține 0,7 g de beza de culoare galbenă ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 52%

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): 2,10 ppm (2H, m) – 2,54 ppm (3H, s) – 2,70 to 3,30 ppm (12H, m) – 3,47 ppm (2H, s) – 3,55 ppm (1H, m) – 3,71 ppm (3H, s) – 3,73 ppm (3H, s) – 3,74 ppm (3H, s) – 3,75 ppm (3H, s) – 6,55 ppm (H, s) – 6,62 ppm (H, s) – 6,63 ppm (H, s) – 6,64 ppm (H, s).

¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz): 20,7 ppm (CH₂) – 28,1 ppm (CH₂) – 34,9 ppm (CH₂) – 37,0 ppm (CH) – 39,1 ppm (CH₃) – 40,1 ppm (CH₂) – 44,7 ppm (CH₂) – 48,1 ppm (CH₂) – 52,9 ppm (CH₂) – 54,8 ppm (CH₃) – 54,9 ppm (CH₃) – 55,2 ppm (CH₃) – 55,3 ppm (CH₃) – 59,1 ppm (CH₂) – 105,8 ppm (CH) – 106,2 ppm (CH) – 111,6 ppm (CH) – 112,6 ppm (CH) – 126,3 ppm, 127,0 ppm, 133,2 ppm, 134,2 ppm, 146,9 ppm, 147,2 ppm, 148,7 ppm, și 149,6 ppm (8C q) – 176,9 ppm (C=O).

EXEMPLUL 3:

3-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepină-2-onă

Intr-o butelie cu trei gâturi se amestecă 0,7 g de produs obținut în Exemplul 2 (1,44 mmoli) și 0,4 mL de trietilamină (2,88 mmoli) în 14 mL de diclorometan. Se răcește amestecul la 5°C și se adaugă, sub formă de picături, 0,16 mL de clorură de tionil (2,16 mmoli). Se agită timp de 1 oră la 30°C și apoi se hidrolizează amestecul cu ajutorul a 12 mL de soluție apoasă 1N de NaOH. Faza organică se spală succesiv cu 10 mL de apă și apoi cu 10 mL de soluție apoasă saturată de NaCl. Faza organică se usucă pe MgSO₄ și

se pune la uscat în vid pentru a obține 0,5 g de ulei portocaliu ce corespunde compusului indicat în titlu.

Randament: 74%

5 RMN^1H ($CDCl_3$, 400MHz): 1,78 ppm (2H, m) – 2,32 ppm (3H, s) – 2,40 to 2,80 ppm (5H, m) – 3,16 ppm (2H, t) – 3,19 ppm (1H, m) – 3,42 ppm (3H, m) – 3,55 to 3,80 ppm (16H, m) – 6,50 ppm (1H, s) – 6,52 ppm (1H, s) – 6,61 ppm (1H, s) – 6,65 ppm (1H, s).

10 $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 100MHz): 25,0 ppm (CH_2) – 31,3 ppm (CH_2) – 34,3 ppm (CH_2) – 39,2 ppm (CH) – 41,2 ppm (CH_3) – 41,6 ppm (CH_2) – 43,9 ppm (CH_2) – 45,6 ppm (CH_2) – 54,1 ppm (CH_2) – 54,9 ppm (CH_3) – 54,9 ppm (CH_3) – 55,2 ppm (CH_3) – 55,3 ppm (CH_3) – 60,7 ppm (CH_2) – 105,8 ppm (CH) – 106,4 ppm (CH) – 112,1 ppm (CH) – 112,9 ppm (CH) – 122,4 ppm, 126,4 ppm, 126,4 ppm, 133,8 ppm, 146,1 ppm, 146,8 ppm, 148,4 ppm și 148,9 ppm (8C q) – 171,2 ppm (C=O).

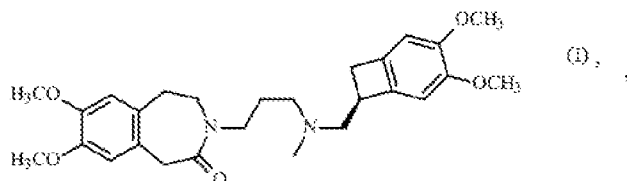
15 **Descrierea se publică în redacția solicitantului.**

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

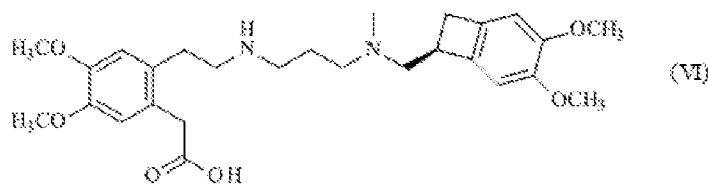
1. EP 534859 A1 1993.03.31

(57) Revendicări:

1. Procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):



caracterizat prin aceea că procedeul cuprinde reacția de lactamizare a compusului cu formula (VI):



în prezența unui agent de ciclizare și a unei baze,
intr-un solvent organic,

pentru a obține ivabradina cu formula (I), care poate fi transformată în sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic selectat dintre acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosforic, acid acetic, acid trifluoroacetic, acid lactic, acid piruvic, acid malonic, acid succinic, acid glutaric, acid fumaric, acid tartaric, acid maleic, acid citric, acid ascorbic, acid oxalic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic și acid camforic, și în hidrații acestora.

2. Procedeu de sinteză conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că agentul de ciclizare este selectat dintre clorură de oxalil, clorură de tionil, *N,N*-diciclohexilcarbodiimidă (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (EDCI), *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), anhidridă de acid ciclic 1-propanfosforic (T3P) și 1-(metilsulfonil)-1H-benzotriazol.

3. Procedeu de sinteză conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că agentul de ciclizare este clorura de tionil.

4. Procedeu de sinteză conform revendicării 3, caracterizat prin aceea că cantitatea de clorură de tionil este cuprinsă între 1 și 5 echivalenți, inclusiv.

5. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 - 4, caracterizat prin aceea că baza este selectată dintre trietilamină, diisopropiletilamină și piridină.

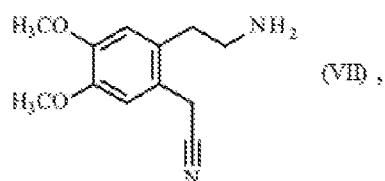
6. Procedeu de sinteză conform revendicării 5, caracterizat prin aceea că baza este trietilamină.

7. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 - 6, caracterizat prin aceea că solventul organic utilizat pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) este selectat dintre diclormetan, tetrahidrofuran, acetonitril, acetonă și toluen.

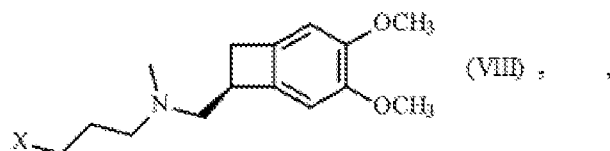
8. Procedeu de sinteză conform revendicării 7, caracterizat prin aceea că solventul organic utilizat pentru realizarea reacției de lactamizare a compusului cu formula (VI) este diclormetan.

9. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 - 8, caracterizat prin aceea că reacția de lactamizare a compusului cu formula (VI) este realizată la o temperatură cuprinsă între 0°C și 40°C, inclusiv.

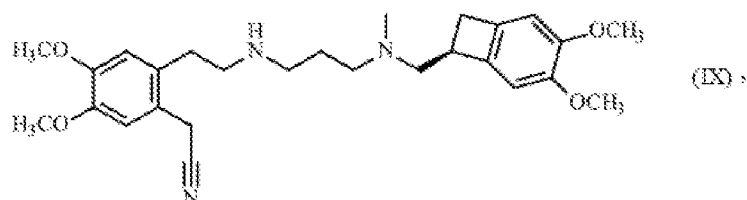
10. Procedeu de sinteză conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VI) este preparat pornind de la compusul cu formula (VII):



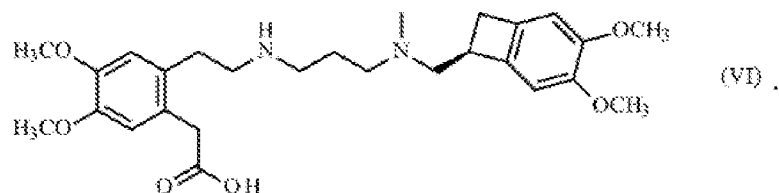
care este supus reacției cu compusul cu formula (VIII):



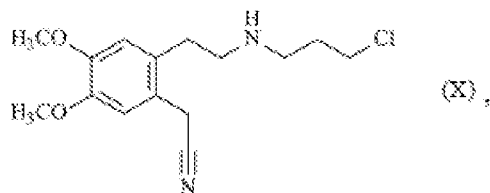
unde X reprezintă un atom de halogen, o grupă mezilat sau o grupă tozilat, în prezența unei baze, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (IX):



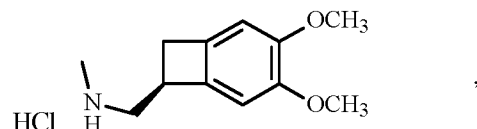
care este hidrolizat, prin acțiunea unei baze într-un amestec de solvent organic și apă, pentru a forma compusul cu formula (VI):



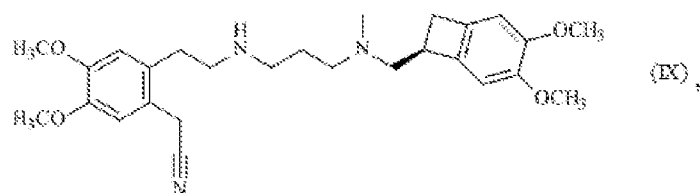
11. Procedeu de sinteză conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VI) este preparat pornind de la compusul cu formula (X):



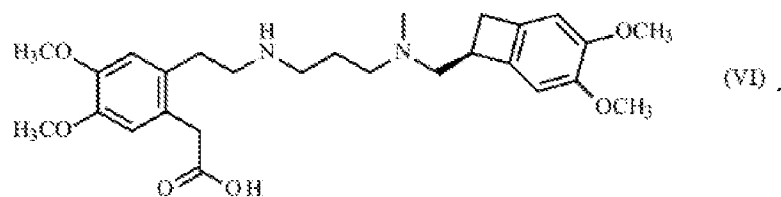
care este supus reacției cu hidrociorura compusului cu formula (III):



în prezența unei baze,
intr-un solvent organic,
pentru a obține compusul cu formula (IX):



care este hidrolizat, prin acțiunea unei baze într-un amestec de solvent organic și apă, pentru a forma compusul cu formula (VI):



12. Procedeu de sinteză conform revendicării 10 sau 11, caracterizat prin aceea că baza utilizată pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este selectată dintre carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de cesiu, hidrogenocarbonatul de potasiu, hidrogenocarbonatul de sodiu, trietilamină, diisopropiletilamină și piridină.

13. Procedeu de sinteză conform revendicării 12, caracterizat prin aceea că baza utilizată pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este trietilamină.

14. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 10 - 13, caracterizat prin aceea că solventul organic utilizat pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este selectat dintre acetonitril, acetonă, metiletilcetonă (MEC), dimetilformamidă (DMF), *N*-metilpirolidonă (NMP) și dimetilsulfoxid (DMSO).

15. Procedeu de sinteză conform revendicării 14, caracterizat prin aceea că solventul organic utilizat pentru realizarea reacției de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacției de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura compusului cu formula (III) este acetonitril.

16. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 10 - 15, caracterizat prin aceea că reacția de alchilare dintre compusul cu formula (VII) și compusul cu formula (VIII) sau reacția de alchilare dintre compusul cu formula (X) și hidrociorura

compusului cu formula (III) este realizată la o temperatură cuprinsă între 20°C și 100°C, inclusiv.

17. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 10 - 16, caracterizat prin aceea că baza utilizată pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este selectată dintre hidroxidul de potasiu, hidroxidul de sodiu, hidroxidul de litiu și hidroxidul de bariu.

18. Procedeu de sinteză conform revendicării 17, caracterizat prin aceea că baza utilizată pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este hidroxidul de sodiu.

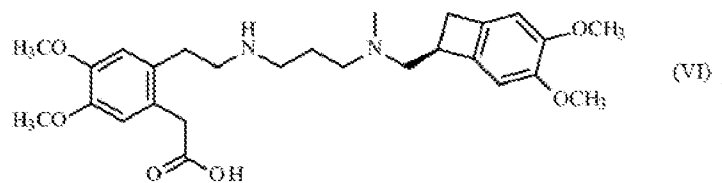
19. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 10 - 18, caracterizat prin aceea că solventul organic utilizat pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este un solvent alcoolic.

20. Procedeu de sinteză conform revendicării 19, caracterizat prin aceea că solventul alcoolic utilizat pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este selectat dintre metanol, etanol, izopropanol și butanol.

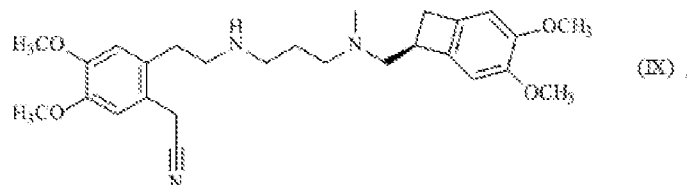
21. Procedeu de sinteză conform revendicării 20, caracterizat prin aceea că solventul alcoolic utilizat pentru realizarea hidrolizei compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este etanol.

22. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 10 - 21, caracterizat prin aceea că hidroliza compusului cu formula (IX) pentru a forma compusul cu formula (VI) este realizată la o temperatură cuprinsă între 0°C și 110°C, inclusiv.

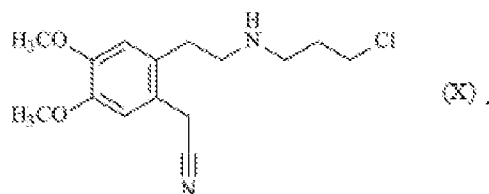
23. Compus cu formula (VI):



24. Compus cu formula (IX):



25. Compus cu formula (X):



26. 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol.

27. Oxalat de etil N-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninat.

28. (2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitril.

Șef Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2013 0016 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.03.27
 (22) Data depozit: 2013.03.27 Raport de documentare internațională: **Nu**
 (71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR**
 (54) **Titlul: Procedeu nou de sinteză a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu acizi acceptabili farmaceutic**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **C07D 223/16** (2006.01) **C07C 255/03** (2006.01)
C07C 13/44 (2006.01) **C07C 43/275** (2006.01)
C07C 22/04 (2006.01) **C07C 215/08** (2006.01)
C07C 211/08 (2006.01) **C07C 229/14** (2006.01)
C07C 211/11 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative). Dacă nu este specificat – cuvintele-cheie se referă la Title/Abstract, iar indicii de clasificare - la IPC.

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; **trunchiere automată stanga/dreapta** !): ivabradin ; lactam ;

"Worldwide" (Espacenet): lactam* AND ivabradin* ; “dimethoxyphenyl acetic” ;
 dimethoxyphenyl AND lactam* ; (“benzazepin 2 one”) AND lactam* ; benzazepin* ;

full-text (EN): benzazepin* AND lactam* AND (“4 5 dimethoxyphenyl”) ; “3 benzazepin 2 ones” ;
 (“4 5 dimethoxyphenyl”) AND C07D223/16 ;
 (“2 aminoethyl phenyl”) AND benzazepin* ; (“2 aminoethyl phenyl”) AND C07D223/16 ;

Alte BD – **RUPAT/ABRU:** ивабрадин ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar: ivabradin AND lactam* ; ivabradin AND synthesis AND “internal acylation” ;
Google: pecherer AND benzazepines ; 3-benzazepin-2-one AND lactamization ;
 3-benzazepin-2-one AND cyclization ; 3-benzazepin-2-one AND acylation ;
 lactams intramolecular cyclization ; lactams intramolecular acylation ;
 epsilon lactams benzazepin* ; epsilon lactams phenylacetic ;
 epsilon lactams internal acylation ; lactam* benzazepin* ;

PUBCHEM: ivabradine

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	Orito Kazuhiko. Synthesis Studies of Heterocyclic Compounds II. Synthesis of 3-benzazepines. Memoires of the Faculty of Engineering, Hokkaido University, 1979, 15(2): 223-234 Regăsit în Internet la 2016.09.07, url: http://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/3797	1-25, 27-28

	8/1/15(2)_223-234.pdf page 227-228, compounds 53, 23, 57a, 58a	
A	US 3795683 A 1974-03-05 column 4, compound (VIII); column 5, compound Ia; column 12, Example 18	1-25, 27-28
D, A	EP 534859 A1 1993.03.31 documentul integral	1-28
A	GB 1548844 A 1979-07-18 claims 78-94	1-28
A	US 4490369 A 1984-12-25 description: column 17 Method R; column 21, example A (a); claims 1, 13-14	1-28
A	EP 1985615 A1 2008-10-29 paragraphs [0066]-[0070]; Claims 1, 5	1-28
A, C	WO 2008065681 A2 2008-06-05 description: pag 7, compound (IV); pag. 12, working example 1); Claim 1	1-28
A	WO 2011101558 A1 2011-08-25 revendication 1	1-28
L	INPI (FR), RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE FR 2988720 A1 2013-10-04 Raportul de documentare include referințe relevante pentru echivalentul cererii examinate	1-28
E, A	MD 4275 B1 2014.02.28 documentul integral &: WO 2013093333 A1 2013-06-27	1-28
E, A	MD 4336 B1 2015.03.31 documentul integral &: WO 2013093220 A1 2013-06-27	1-28

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2016.09.07

Examinator JOVMIR Tudor