



MD 4345 B1 2015.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4345** (13) **B1**

(51) Int.Cl: *C07D 209/52* (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)
C07C 235/44 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

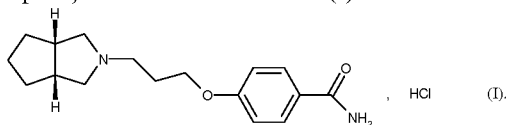
In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
<p>(21) Nr. depozit: a 2012 0049 (22) Data depozit: 2012.06.07 (31) Nr.: 11/01746 (32) Data: 2011.06.08 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2012.12.31</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.04.30, BOPI nr. 4/2015</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: ROBERT Nicolas, FR; LERESTIF Jean-Michel, FR; LECOUBE Jean-Pierre, FR; GAILLARD Marina, FR; MEUNIER Loic, FR; LETELLIER Philippe, FR; BOIRET Mathieu, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana</p>	

MD 4345 B1 2015.04.30

(54) **Procedeu de sinteză și forme cristaline ale hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și a bazei libere, compoziții farmaceutice care le conțin pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale**

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză industrială a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă cu formula (I):



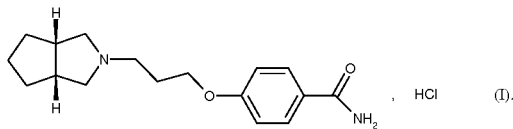
2
Invenția se referă, de asemenea, la forma cristalină I a acestei hidrocloruri, la forma cristalină a bazei libere respective, precum și la compoziții farmaceutice care le conțin pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale.

Revendicări: 47

(54) Synthesis process, and crystalline forms of 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide hydrochloride and of free base, pharmaceutical compositions containing them for the treatment of cognitive and psycho-behavioural disorders

(57) Abstract:

1
The present invention relates to a process for the industrial synthesis of 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide hydrochloride of formula (I):



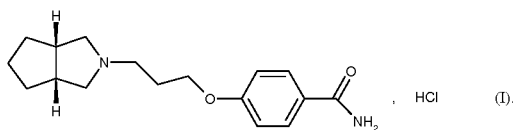
2
The invention relates also to crystalline form I of this hydrochloride, to crystalline form of the free base, and also to pharmaceutical compositions containing them for the treatment of cognitive and psycho-behavioural disorders.

Claims: 47

(54) Способ синтеза и кристаллические формы 4-{3-[*цис*-гексагидроциклопента[*с*]пиррол-2(1*H*)-ил]пропокси}бензамид гидрохлорида и свободного основания, фармацевтические композиции, которые их содержат, для лечения когнитивных и психо-поведенческих расстройств

(57) Реферат:

1
Настоящее изобретение относится к способу промышленного синтеза 4-{3-[*цис*-гексагидроциклопента[*с*]пиррол-2(1*H*)-ил]пропокси}бензамид гидрохлорида формулы (I):

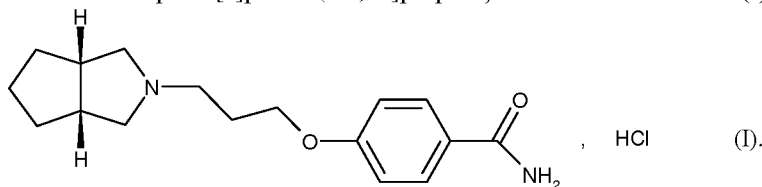


2
Изобретение также относится к кристаллической форме I данного гидрохлорида, к кристаллической форме соответствующего свободного основания, а также к фармацевтическим композициям, которые их содержат, для лечения когнитивных и психо-поведенческих расстройств.

П. формулы: 47

Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză industrială a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă cu formula (I):



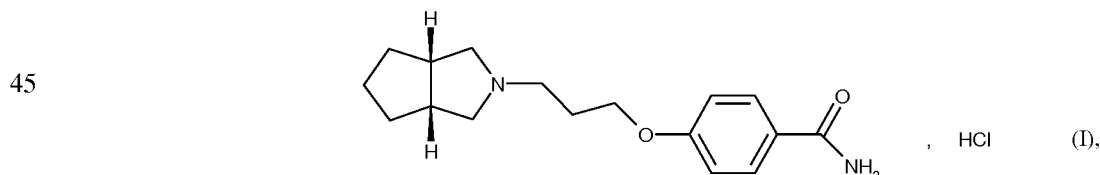
10 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la forma cristalină I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă, la un procedeu de preparare a ei și la compoziții farmaceutice care o conțin. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I), pe lângă aceasta, este obținută și cu ajutorul procedurii conform invenției și constituie o parte integrantă a invenției, la fel ca și compozițiile farmaceutice care o conțin.

15 4-{3-[*cis*-Hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă are proprietatea de a interacționa cu sistemele histaminergice centrale *in vivo*. Aceste proprietăți îi asigură activitatea în sistemul nervos central și, în special, în tratamentul deficiențelor cognitive asociate cu îmbătrânirea cerebrală și afecțiunile neurodegenerative. 4-{3-[*cis*-Hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă, prepararea sa în formă de oxalat și utilizarea terapeutică a fost descrisă în Cererea de brevet [1]. Ținând cont de valoarea farmaceutică a acestui compus, era important de a-l putea obține printr-un procedeu eficient de sinteză care ar putea fi transferat ușor la scară industrială, obținând hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă cu un randament bun și o puritate excelentă. De asemenea, era important de a putea obține hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă într-o formă cristalină bine definită, perfect reproductibilă, cu proprietăți valoroase de filtrare și o tehnologie simplă de preparare.

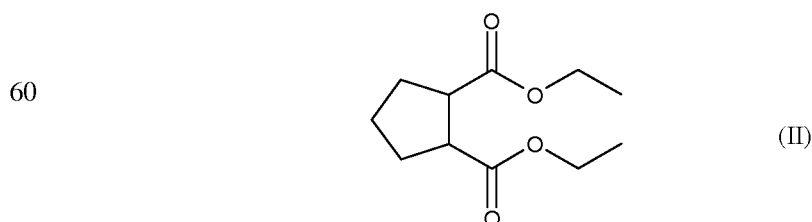
20 În cererea de brevet [1] este descrisă obținerea oxalatului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă în trei etape, începând de la 4-hidroxibenzonitril, care este supus unei reacții de O-alkilare înainte de a fi cuplat cu un sistem ciclic de tip octahidrociclopenta[*c*]pirol pentru a forma 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzonitril. Cel din urmă compus este supus în final unei hidrolize bazice pentru a obține 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă, care este cristalizată în formă de oxalat. Randamentul acestor trei etape este de 46,6%.

30 Prezenta invenție se referă la un nou procedeu industrial de sinteză care permite obținerea hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(*1H*)-il]propoxi}benzamidă cu o puritate satisfăcătoare din punct de vedere farmaceutic și un randament eficient din punct de vedere industrial. Conform procedurii dat devine posibilă asigurarea unui nivel foarte scăzut de impurități genotoxice, care corespunde cerințelor regulamentare.

35 Prezenta invenție se referă, mai exact, la un procedeu de sinteză industrială a compusului cu formula (I):

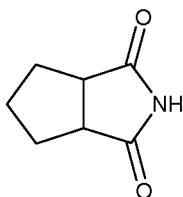


unde procedeu se caracterizează prin aceea că compusul cu formula (II):



este supus reacției cu amoniac la o temperatură mai mare de 100°C pentru a forma compusul cu formula (III):

5

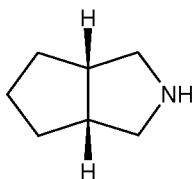


(III),

15

care este redus pentru a obține amina biciclică cu formula (IV):

25



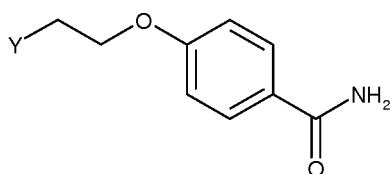
(IV),

unde cel din urmă compus este ulterior supus:

35

- ori unei reacții de cuplare, în condiții bazice într-un mediu polar, cu un compus cu formula (V):

40



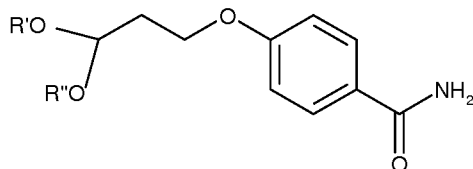
(V),

50

unde Y reprezintă $-\text{CH}_2\text{-Hal}$, unde Hal este un halogen, sau o grupă $-\text{CH}_2\text{-OSO}_2\text{-R}$, unde R este o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sau o grupă $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$,

- ori aminării reductive, într-un mediu acid, cu un compus cu formula (V'):

55



(V'),

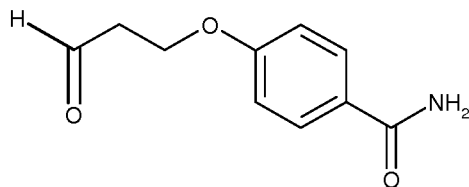
65

unde R' și R'' reprezintă, fiecare independent unul de celălalt, o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sau R' și R'' formează împreună o grupă $-(\text{CH}_2)_n-$, unde $n = 2-3$, sau una dintre grupele R' și R'' reprezintă un atom de hidrogen, iar cealaltă reprezintă o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

70

- ori aminării reductive cu un compus cu formula (V''):

75



(V''),

85

pentru a obține baza liberă a compusului cu formula (I), care este introdusă în prezența HCl pentru formarea compusului cu formula (I), care este izolat în forma unei substanțe solide.

Intr-o variantă preferată de realizare a invenției, amestecul reacției obținut la sfârșitul reacției compusului cu formula (II) cu amoniac este supus pirolizei. Această piroliză este, de preferință, efectuată la o temperatură mai mare sau egală cu 200°C, mai preferabil la o temperatură mai mare sau egală cu 280°C.

90

Transformarea compusului cu formula (III) în compusul cu formula (IV) este efectuată în mod avantajos în prezența hidrogenului și a unui metal sau a unui catalizator metallic.

Se dă preferință compusului cu formula (V) care reprezintă 4-(3-clorpropoxi)benzamidă.

Reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este, de preferință, efectuată în prezența unui carbonat, unei amine sau a unui hidroxid. Printre carbonații, aminele și hidroxizii preferați pot fi menționați carbonatul de potasiu, carbonatul de cesiu, trietilamina, piridina, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de sodiu și hidroxidul de litiu. Mai
5 preferabil, reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este efectuată în prezența carbonatului de potasiu sau trietilaminei. Această reacție este, de asemenea, efectuată avantajos într-un mediu polar compus din unul sau mai mulți solvenți polari selectați din apă, alcoolii, cetone, eteri, amide, DMSO și acetonitril. Alcoolii preferați sunt metanol, etanol, izopropanol și butanol. Solvenții preferați includ, de asemenea, acetonă și metiletiletetonă
10 printre cetone, tetrahidrofuran, metiltetrahidrofuran și eter metil ciclopentil printre eteri, și de asemenea *N*-metil-2-pirolidonă printre amide. Mai preferabil, reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este efectuată într-un amestec de apă/acetonitril sau un amestec de apă/izopropanol.

În cazul aminării reductive, într-un mediu acid, a compusului cu formula (IV) cu un compus cu formula (V'), cel din urmă, de preferință, este 4-(3,3-dietoxipropoxi)benzamidă.

Totodată, etapa de formare a unei sări din baza liberă a compusului cu formula (I) în prezența HCl are loc, de preferință, într-un solvent selectat din apă, acetonă și un alcool. Alcoolii preferați sunt metanol, etanol și izopropanol. Acetona și izopropanolul sunt mai preferați pentru această etapă de formare a sării.

Opțional, compusul cu formula (I), izolat la sfârșitul etapei de formare a sării, este supus recristalizării.

Este important de subliniat că acest procedeu de sinteză permite obținerea 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei, exclusiv, cu un randament satisfăcător la scară industrială, și nu a omologului său *trans*. Pe lângă acest avantaj, procedeuul
25 permite menținerea nivelului de impurități genotoxice (în special 4-(3-cloropropoxi)benzamidă), prezente în loturi, mult mai jos de parametrii reglementari.

Compușii cu formula (V), unde Y reprezintă o grupă -CH₂-OSO₂-R, unde R este o grupă alchil (C₁-C₆) sau o grupă -C₆H₄-CH₃, și compușii cu formula (V') sunt noi și utili în calitate de compuși intermediari în sinteza compusului cu formula (I). Compusul cu formula (V'') la fel este
30 util în calitate de compus intermediar în sinteza compusului cu formula (I).

Invenția se referă, de asemenea, la forma cristalină I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă obținută conform procedeuului descris mai sus. Această formă cristalină este bine definită, perfect reproductibilă și, prin urmare, prezintă proprietăți valoroase de filtrare, uscare și o tehnologie simplă de preparare.

Forma cristalină I a compusului cu formula (I) se caracterizează printr-o diagramă de difracție a razelor X pe pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ±0.2°): 16.97°, 17.84°, 18.90°, 20.32°, 23.87°, 27.10°, 27.86° și 30.34°. Mai exact, forma cristalină I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă se caracterizează în continuare prin diagrama de difracție a razelor X pe pulbere, indicată mai jos, măsurată cu ajutorul unui difractometru PANalytical X'Pert Pro MPD
40 cu un detector X'Celerator și prezentată în formă de pozițiile liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ±0.2°) și distanța interplanară *d* (exprimată în Å):

Nr. liniei	Unghiul 2-teta (grade)	Distanța interplanară (Å)
1	16.97	5.219
2	17.84	4.967
3	18.90	4.690
4	20.32	4.366
5	23.87	3.724
6	27.10	3.288
7	27.86	3.200
8	30.34	2.943

Pe lângă aceasta, forma I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă este caracterizată prin spectroscopia Raman. Puncte maxime semnificative au fost observate în următoarele poziții: 1676 cm⁻¹, 1606 cm⁻¹, 1564 cm⁻¹, 1152 cm⁻¹, 830 cm⁻¹ și 296 cm⁻¹. În mod alternativ, forma I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă poate fi caracterizată prin diagrama de difracție a razelor X pe pulbere având cele 8 linii semnificative indicate mai sus și, de asemenea, printr-un spectru Raman având un punct maxim semnificativ în poziția 1606 cm⁻¹ sau 1676 cm⁻¹.

Obținerea acestei forme cristaline prezintă avantajul ce constă în permiterea filtrării în special rapide și eficiente și, de asemenea, preparării substanțelor farmaceutice având o compoziție consistentă și reproductibilă, ceea ce este deosebit de avantajos când preparatele date sunt destinate administrării orale. Totodată, forma I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă prezintă proprietăți valoroase în ce privește dizolvarea imediată.

Forma obținută în acest mod este suficient de stabilă, ceea ce permite păstrarea ei de-a lungul unei perioade extinse de timp fără anumite condiții privind temperatura, lumina, umiditatea sau nivelul de oxigen. Mai exact, s-a depistat că forma I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă este foarte stabilă în perioade de până la 18 luni în următoarele condiții:

- la 25°C cu nivelul de umiditate de 60% într-o pungă dublă de polietilenă,
- la 30°C cu nivelul de umiditate de 65% într-o pungă dublă de polietilenă,
- la 30°C cu nivelul de umiditate de 85% într-o pungă dublă de polietilenă.

Un alt aspect al invenției se referă la forma cristalină I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei, obținută conform procedurii descris mai sus. Această formă cristalină este bine definită și perfect reproductibilă. Obținerea formei date și izolarea ei în timpul procedurii de sinteză a hidroclorurii cu formula (I), descris mai sus, permite eliminarea unei proporții mari de impurități genotoxice prezente în loturi.

Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) se caracterizează prin diagrama sa de difracție a razelor X pe pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ±0.2°): 6.25°, 12.55°, 17.74°, 18.19°, 19.43°, 20.72°, 21.00°, 23.50° și 27.00°.

Mai exact, forma cristalină I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei este caracterizată în continuare prin diagrama de difracție a razelor X pe pulbere, indicată mai jos, măsurată cu ajutorul unui difractometru PANalytical X'Pert Pro MPD cu un detector X'Celerator și prezentată sub forma pozițiilor liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ±0.2°) și distanța interplanară *d* (exprimată în Å):

Nr. liniei	Unghiul 2-teta (grade)	Distanța interplanară(Å)
1	6.25	14.131
2	12.55	7.049
3	17.74	4.997
4	18.19	4.873
5	19.43	4.565
6	20.72	4.284
7	21.00	4.226
8	23.50	3.782
9	27.00	3.297

Pe lângă aceasta, forma I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei este caracterizată prin spectroscopia Raman. Puncte maxime semnificative au fost observate în următoarele poziții: 292 cm⁻¹, 618 cm⁻¹, 1045 cm⁻¹, 1483 cm⁻¹, 1568 cm⁻¹, 1683 cm⁻¹. În mod alternativ, forma I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei poate fi caracterizată prin diagrama de

difracție a razelor X pe pulbere având cele 9 linii semnificative indicate mai sus și, de asemenea, printr-un spectru Raman având un punct maxim semnificativ în poziția 1683 cm⁻¹.

- 5 În cele din urmă, forma I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei a fost, de asemenea, caracterizată prin spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN) în fază solidă. Puncte maxime semnificative au fost observate la 112.2 ppm, 119.2 ppm, 127.2 ppm, 128.6 ppm, 132.4 ppm, 162.2 ppm și 173.2 ppm. Mai exact, spectrele ¹³C CP/MAS (Polarizare încrucișată cu unghi magic de rotație) au următoarele puncte maxime (exprimate în ppm ± 0.2 ppm):

Nr. punctului maxim	Deplasarea chimică (ppm)	Nr. punctului maxim	Deplasarea chimică (ppm)
1	173.2	10	59.7
2	162.2	11	52.1
3	132.4	12	44.5
4	128.6	13	42.8
5	127.2	14	31.5
6	119.2	15	30.8
7	112.2	16	30.2
8	67.1	17	26.2
9	64.0		

10

Studiul farmacologic al formei I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și, de asemenea, cel al formei I a bazei sale libere a demonstrat o activitate importantă în sistemul nervos central, ceea ce permite stabilirea utilității sale în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative și de asemenea în tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii. Afecțiunile neurodegenerative indeosebi vizate sunt boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

15

20

Invenția se referă, de asemenea, la compozițiile farmaceutice ce conțin în calitate de ingredient activ forma I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă sau forma cristalină I a bazei sale libere, împreună cu unul sau mai mulți excipienți netoxici, inerți. Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate indeosebi compozițiile care sunt potrivite pentru administrarea orală, parenterală (intravenoasă sau subcutanată) sau nazală, pastile sau drajeuri, granule, pastile sublinguale, capsule, tablete, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice, preparate injectabile, suspensii de băut și gume de mestecat.

25

Doza utilă poate varia în funcție de natura și gravitatea tulburării, modul de administrare și, de asemenea, vârsta și greutatea pacientului. Doza utilă variază de la 1 mg la 100 mg pe zi, în una sau mai multe administrări. De preferință, forma cristalină I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă este administrată în doze zilnice (exprimate sub formă de echivalent al bazei libere) de 2 mg, 5 mg și 20 mg (sau, cu alte cuvinte, 2,25 mg, 5,63 mg și 22,52 mg de hidroclorură).

30

Exemplele prezentate mai jos ilustrează invenția.

35

Prepararea 1: 4-(3-clorpropoxi)benzamidă

10,5 kg de 4-hidroxibenzamidă, 10,58 kg de carbonat de potasiu și 83 kg de acetonitril sunt introduse într-un reactor. Amestecul se agită și apoi se adaugă 24,14 kg de soluție de 1-brom-3-clorpropan. Amestecul reacției este încălzit la reflux timp de 4 ore. Se adaugă apă (105 L) în stare fierbinte, apoi amestecul este răcit până la 5°C și filtrat. Reziduul din filtru este spălat cu apă și apoi cu acetonitril. Produsul indicat în denumire este obținut sub formă de praf cu un randament de 82%.

40

Punctul de topire: 144°C

Prepararea 2: 4-(3-oxopropoxi)benzamidă**Etapa A:** 4-(3,3-dietoxipropoxi)benzamidă

500 mg de 4-hidroxibenzamidă, 1,51 g de carbonat de potasiu, 10 mL de DMF (dimetilformamidă) și 730 mg de 3-clor-1,1-dietoxipropoxi sunt adăugate într-un balonaș chimic. Amestecul reacției este agitat la 100°C timp de 18 ore și apoi sunt adăugați 5 mL de apă. Faza apoasă este extrasă cu acetat de etil, apoi fazele organice sunt colectate, spălate cu apă și concentrate la o presiune scăzută. Produsul este obținut sub formă de praf cu un randament de 89% și o puritate chimică de 95%.

Punctul de topire: 108°C

Etapa B: 4-(3-oxopropoxi)benzamidă

5 g de produs obținut în Etapa A, 100 mL de THF (tetrahidrofuran) și 94 mL de 1N soluție de acid clorhidric sunt adăugate într-un balon. Amestecul este agitat la temperatura mediului înconjurător timp de o oră. Faza apoasă este extrasă cu diclormetan, apoi fazele organice sunt concentrate la presiune scăzută. Produsul este obținut sub formă de substanță solidă cu un randament de 96% și o puritate chimică de 93%.

Exemplul 1: hidroclorură de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă**Etapa A:** tetrahidrociclopenta[*c*]pirol-1,3(2*H*,3*aH*)-dion

Se încarcă 1 kg de dietil 1,2-ciclopentancarboxilat și 1,02 kg amoniac de 27% într-o autoclavă. Amestecul reacției este încălzit în autoclavă la o temperatură de 130°C timp de minimum 4 ore. După răcire până la 60°C și dezermetizare, se efectuează evaporarea solventului. Reziduul este apoi supus pirolizei la 280°C timp de o oră. Imida este purificată prin distilare în vid (4...12 mbari) la temperatura de 200°C. După izolare, produsul indicat în denumire este obținut cu un randament de 96%.

Punctul de topire: 89°C

Etapa B: *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol

1 kg de imidă din Etapa A, 250 g de cromit de cupru și 2 L de dioxan sunt încărcăți într-un reactor. Amestecul reacției este agitat la o temperatură de 265°C și la o presiune a hidrogenului de 205 bari până la finisarea absorbției hidrogenului. După răcirea reactorului, catalizatorul este filtrat.

Soluțiile de hidrogenare sunt încărcate într-un separator și apoi se adaugă 0,37 L de apă. Valoarea pH este ajustată la un pH mai mic de 3 prin adăugarea acidului sulfuric de 96%. Faza apoasă inferioară este înlăturată. După adăugarea a 2,5 L de apă, dioxanul rezidual este eliminat prin distilare azeotropică cu monitorizarea indicelui de refracție. pH-ul este apoi adus la 13 prin adăugarea soluției de hidroxid de sodiu de 30%. Produsul indicat în denumire este purificat prin distilare azeotropică cu apă pentru a obține o soluție de 30% mas. cu un randament de 83%.

Etapa C: 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

13,35 kg de 4-(3-clorpropoxi)benzamidă obținută conform Preparării 1, 10,33 kg de carbonat de potasiu și 168 kg de acetonitril sunt introduse într-un reactor. Amestecul este agitat. Apoi se încarcă 34,74 kg de *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol, sub formă de soluție apoasă de 30% și 26,7 L de apă. Amestecul reacției este încălzit la reflux până la consumarea completă a materialului inițial. Apoi se adaugă apă (13,3 L). Amestecul este răcit până la 5°C, înainte de a fi filtrat și spălat cu apă. Produsul indicat în denumire este obținut sub formă de substanță solidă cu un randament de 81% și o puritate chimică de 96%.

¹H RMN: δ (600.13 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7.82 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.79 (bs, 1H); 7.14 (bs, 1H); 6.95 (d, 2H, J=9.0 Hz); 4.06 (t, 2H, J=6.5 Hz); 2.57 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.44 (bt, 2H, J=6.5 Hz); 2.14 (bd, 2H, J=7.5 Hz); 1.86 (qt, 2H, J=6.5 Hz); 1.65-1.55 (m, 3H); 1.45-1.38 (m, 1H); 1.37-1.30 (m, 2H),

unde bs: singlet larg; bd: dublet larg; bt: triplet larg

Caracteristica produsului, format în acest mod, cu utilizarea metodelor indicate în Exemplele 6 – 8, a demonstrat că a fost obținută forma cristalină I a bazei libere.

Etapa D: hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

14,69 kg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă și 122 L de apă sunt introduse într-un reactor. De asemenea se prepară o soluție de 6,81 kg de acid clorhidric de 37% în 11,54 L de apă. 13,75 kg de această soluție acidă sunt adăugate în reactor. Amestecul este agitat timp de 1 oră la temperatura mediului înconjurător, apoi timp de 1 oră 30 minute la 60°C. Suspensia este filtrată în stare fierbinte, iar filtrul este spălat cu apă. Mai apoi se schimbă solventul din filtrat, menținând volumul constant, pentru a obține o proporție izopropanol/apă de

9/1. Produsul este izolat la 0°C și precipitatul obținut este spălat cu izopropanol. Produsul titlu se obține în final cu un randament de 89% și o puritate chimică mai mare de 99%.

Caracteristica produsului, format în acest mod, cu utilizarea metodelor indicate în Exemplele 4 – 5, a demonstrat că a fost obținută forma cristalină I a hidroclorurii.

5 Etapa E: recristalizarea hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

10 Sarea de hidroclorură obținută în Etapa D este recristalizată dintr-un amestec de izopropanol (264 kg) și apă (37,4 L). Amestecul este refluxat timp de 45 minute. Soluția este filtrată în stare fierbinte și spălată cu izopropanol. Cristalizarea este inițiată la 55°C. Amestecul este menținut la temperatura dată timp de 40 minute, apoi este răcit până la 0°C. După câteva ore, produsul este izolat prin filtrare. După spălarea cu izopropanol, produsul titlu se obține sub formă de praf cu un randament de 93% și o puritate chimică mai mare de 99%.

Punctul de topire: 213...215°C

15 Caracteristica produsului, format în acest mod, cu utilizarea tehnicilor indicate în Exemplele 4 – 5, a demonstrat că a fost obținută forma cristalină I a hidroclorurii.

Exemplul 2: hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}-benzamidă

Etapa A: tetrahidrociclopenta[*c*]pirol-1,3(2*H*,3*aH*)-dion

Procedura este identică cu cea descrisă în Etapa A din Exemplul 1.

20 Etapa B: *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol

Procedura este identică cu cea descrisă în Etapa B din Exemplul 1.

Etapa C: 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

25 15,2 kg de 4-(3-clorpropoxi)benzamidă, 40,28 kg de *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol în soluție apoasă de 30%, 63,84 kg de apă, 21,48 kg de izopropanol și 14,39 kg de trietilamină sunt introduse într-un reactor. Amestecul reacției este agitat și încălzit la reflux până la consumarea completă a materialului inițial. Amestecul reacției este apoi răcit până la 20°C, ulterior este filtrat și spălat cu un amestec de izopropanol și apă. Produsul este obținut sub formă de praf cu un randament de 83% și o puritate chimică de 97%.

30 ¹H RMN: δ (600.13 MHz; DMSO-d₆; 300K): 7.82 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.79 (bs, 1H); 7.14 (bs, 1H); 6.95 (d, 2H, J=9.0 Hz); 4.06 (t, 2H, J=6.5 Hz); 2.57 (m, 2H); 2.48 (m, 2H); 2.44 (bt, 2H, J=6.5 Hz); 2.14 (bd, 2H, J=7.5 Hz); 1.86 (qt, 2H, J=6.5 Hz); 1.65-1.55 (m, 3H); 1.45-1.38 (m, 1H); 1.37-1.30 (m, 2H),

unde bs: singlet larg; bd: dublet larg; bt: triplet larg

35 Caracteristica produsului, format în acest mod, cu utilizarea metodelor indicate în Exemplele 6 – 8, a demonstrat că a fost obținută forma cristalină I a bazei libere.

Etapa D: hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

40 16,49 kg de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, 16,36 kg de acetonă, 6,76 kg de acid clorhidric concentrat apos și 18,96 kg de apă sunt introduse într-un reactor. Amestecul este agitat și încălzit la 50°C timp de 1 oră. Apoi amestecul este filtrat în stare fierbinte în cel de-al doilea reactor ce conține 57,67 kg de acetonă și 1,65 kg de apă. Amestecul este apoi refluxat cu adăugarea a 73,32 kg de acetonă timp de 10 minute și ulterior răcit până la 0°C. Produsul este filtrat, substanța solidă obținută este spălată cu acetonă. Produsul este obținut sub formă de praf cu un randament de 85% și o puritate chimică mai mare de 99%.

45 Caracteristica produsului, format în acest mod, cu utilizarea tehnicilor indicate în Exemplele 4 – 5, a demonstrat că a fost obținută forma cristalină I a hidroclorurii.

Exemplul 3: hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

Etapa A: tetrahidrociclopenta[*c*]pirol-1,3(2*H*,3*aH*)-dion

Procedura este identică cu cea descrisă în Etapa A din Exemplul 1.

50 Etapa B: *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol

Procedura este identică cu cea descrisă în Etapa B din Exemplul 1.

Etapa C: hidroclorura de *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol

55 Se dizolvă 2 g de *cis*-octahidrociclopenta[*c*]pirol în 10 mL de etanol într-un balonaș chimic. Soluția este răcită până la 0°C, apoi sunt adăugați 1,64 mL de soluție concentrată de acid clorhidric (11M). Amestecul reacției este agitat la 20°C timp de 30 minute, apoi este concentrat la presiune scăzută. Amestecul reacției este amestecat în eter metil-*terț*-butil la 0°C. Produsul este izolat prin filtrare sub formă de substanță solidă cu un randament de 83% și o puritate chimică de 99%.

Punctul de topire: 126°C

Etapa D: hidroclorura de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

Se adaugă într-un reactor 915 mg de produs obținut în Etapa C, 1,65 g de sodiu triacetoxiborohidru, 45 mL de THF și 7,5 mL de trimetil-ortoformat. Apoi se adaugă 1 g din compusul obținut în Prepararea 2. Amestecul reacției este încălzit la 40°C timp de 50 minute, apoi este răcit la temperatura mediului înconjurător. Se adaugă o soluție saturată de NaHCO₃. Faza apoasă este extrasă cu acetat de etil, iar fazele organice sunt combinate și spălate cu apă. Faza organică este uscată deasupra a MgSO₄, filtrată și concentrată la presiune scăzută. Reziduu este suspendat într-un amestec de izopropanol/apă în prezența acidului clorhidric. Amestecul reacției este încălzit la 40°C, apoi este răcit până la 5°C. Produsul este izolat prin filtrare sub formă de substanță solidă cu un randament de 33% și o puritate chimică de 98%.

Caracteristica produsului, format în acest mod, cu utilizarea tehnicilor indicate în Exemplele 4 – 5, a demonstrat că a fost obținută forma cristalină I a hidroclorurii.

Exemplul 4: forma cristalină I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

Înainte de înregistrarea diagramei de difracție a razelor X, probele obținute conform procedurii descrise în unul dintre Exemplele 1-3 au fost fărâmițate timp de 30 secunde la 30 Hz în prezența a 100 μL de etanol anhidru la 200 mg de ingredient activ într-un vas din oțel inoxidabil cu volumul de 25 mL ce conține 2 bile de oțel inoxidabil.

Înregistrarea datelor a fost efectuată cu ajutorul unui difractometru PANalytical X'Pert Pro MPD cu un detector X'Celerator în următoarele condiții:

- Tensiunea 45 kV, intensitatea curentului 40 mA,
- Montarea: teta/teta,
- Anod: cupru,
- Lungimea undei K alpha-1: 1,54060 Å,
- Lungimea undei K alpha-2: 1,54443 Å,
- Proporția K alpha-2/K alpha-1: 0,5
- Modul de măsurare: continuu de la 3° până la 55° (unghiul Bragg 2 teta) cu o creștere de 0,017°,
- Timpul de măsurare pe etapă: 35,53 s.

Diagrama de difracție a razelor X pe pulbere a formei I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă, obținută în acest mod, este prezentată în formă de pozițiile liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ±0.2°), distanța interplanară (exprimată în Å) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie). Liniile semnificative au fost adunate în următorul tabel:

Nr. liniei	Unghiul 2-teta (grade)	Distanța interplanară (Å)	Intensitatea relativă (%)
1	16.97	5.219	9.7
2	17.84	4.967	21.6
3	18.90	4.690	100
4	20.32	4.366	41.8
5	23.87	3.724	15.4
6	27.10	3.288	44.7
7	27.86	3.200	6.6
8	30.34	2.943	21.7

În acest mod au fost determinați următorii parametri:

- celula elementară cristalină monoclinică,
- parametrii celulei elementare: a = 10.6621 Å, b = 10.4945 Å, c = 15.6542 Å, β = 101.949°,
- grupare sterică: P 1 2₁/c 1 (14),
- numărul moleculelor în celula elementară: 4,

- volumul celulei elementare: $V_{\text{unit cell}} = 1713.637 \text{ \AA}^3$,
- densitatea: $d = 1.2590 \text{ g/cm}^3$.

Exemplul 5: forma cristalină I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă

5 Forma I a hidroclorurii de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă a fost caracterizată cu ajutorul spectroscopiei Raman. Spectrele au fost înregistrate în mod de reflexie (PerkinElmer) și mod de transmisie (Cobalt) cu focalizarea fasciculului laser de 785 nm și 830 nm respectiv, cu utilizarea unui detector CCD. Deplasarea lungimii de undă depinde de material și este o caracteristică a materialului dat, ceea ce permite analiza compoziției chimice și a aranjării moleculare a probei studiate. Spectrele sunt obținute:

- în mod de reflexie cu capacitatea radiației laserului de 400 mW, dimensiunea petei de 100 μm , cinci expuneri de cinci secunde și o rezoluție spectrală de 2 cm^{-1} ,
- în mod de transmisie cu capacitatea radiației laserului de 650 mW, dimensiunea petei de 4 mm, douăzeci de expuneri de trei secunde și o rezoluție spectrală de 2 cm^{-1} .

15 Zona spectrală explorată variază de la 0 până la 3278 cm^{-1} în mod de reflexie și de la 37 până la 2400 cm^{-1} în mod de transmisie.

Puncte maxime semnificative au fost observate în următoarele poziții: 1676 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} , 1564 cm^{-1} , 1152 cm^{-1} , 830 cm^{-1} și 296 cm^{-1} .

20 **Exemplul 6: forma cristalină I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei**

Înregistrarea datelor a fost efectuată cu ajutorul unui difractometru PANalytical X'Pert Pro MPD cu un detector X'Celerator în următoarele condiții:

- Tensiunea 45 kV, intensitatea curentului 40 mA,
- Montarea: teta/teta,
- 25 - Anod: cupru,
- Lungimea unde K alpha-1: 1.54060 \AA ,
- Lungimea unde K alpha-2: 1.54443 \AA ,
- Proporția K alpha-2/K alpha-1: 0.5,
- Modul de măsurare: continuu de la 3° până la 55° (unghiul Bragg 2 teta) cu o creștere de
- 30 0.017° ,
- Timpul de măsurare pe etapă: 35.53 s.

Diagrama de difracție a razelor X pe pulbere a formei I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei obținute conform procedurii descris în unul dintre Exemplele 1 - 3 este prezentată în formă de pozițiile liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade $\pm 0.2^\circ$), distanța interplanară (exprimată în \AA) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie). Liniile semnificative au fost adunate în următorul tabel:

Nr. liniei	Unghiul 2-teta (grade)	Distanța interplanară (\AA)	Intensitatea relativă (%)
1	6.25	14.131	6.6
2	12.55	7.049	16.3
3	17.74	4.997	100
4	18.19	4.873	7.3
5	19.43	4.565	13.3
6	20.72	4.284	32.2
7	21.00	4.226	7.7
8	23.50	3.782	51.4
9	27.00	3.297	5.9

Exemplul 7: forma cristalină I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei

Forma I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei a fost caracterizată cu ajutorul spectroscopiei Raman. Spectrele au fost înregistrate în mod de transmisie (Cobalt) cu focalizarea fascicului laser de 830 nm cu utilizarea unui detector CCD. Deplasarea lungimii de undă depinde de material și este o caracteristică a materialului dat, ceea ce permite analiza compoziției chimice și a aranjării moleculare a probei studiate. Spectrele sunt obținute cu o capacitate a radiației laserului de 650 mW, dimensiunea petei de 4 mm, douăzeci de expuneri de 0.9 secunde și o rezoluție spectrală de 2 cm⁻¹. Zona spectrală explorată variază de la 37 până la 2400 cm⁻¹.

Puncte maxime semnificative au fost observate în următoarele poziții: 292 cm⁻¹, 618 cm⁻¹, 1045 cm⁻¹, 1483 cm⁻¹, 1568 cm⁻¹, 1683 cm⁻¹.

Exemplul 8: forma cristalină I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei

Forma I a bazei libere a 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidei a fost, de asemenea, caracterizată cu ajutorul spectroscopiei RMN în fază solidă. Spectrele RMN ¹³C în fază solidă au fost înregistrate la temperatura mediului înconjurător fiind utilizat un spectrometru Bruker SB Avance cu o sondă de tip 4 mm CP/MAS SB VTN în următoarele condiții:

- Frecvența: 125.76 MHz,
- Lățimea spectrală: 40 kHz,
- Viteza de rotire sub unghiul magic: 13 kHz,
- Program de impulsuri: Cross Polarization cu decuplare SPINAL64 (puterea decuplării - 80 kHz),
- Intarzierea reciclului: 10 s,
- Timpul de cercetare: 47 ms,
- Timpul de contact: 4 ms,
- Numărul scanărilor: 4096.

Spectrele obținute în acest mod au fost prezentate cu referință la o probă de adamantan.

Punctele maxime observate sunt adunate în următorul tabel (exprimate în ppm (părți per milion) ± 0.2 ppm):

Nr. punctului maxim	Deplasare chimică (ppm)	Nr. punctului maxim	Deplasare chimică (ppm)
1	173.2	10	59.7
2	162.2	11	52.1
3	132.4	12	44.5
4	128.6	13	42.8
5	127.2	14	31.5
6	119.2	15	30.8
7	112.2	16	30.2
8	67.1	17	26.2
9	64.0		

Exemplul 9: compoziția farmaceutică

Formulă pentru prepararea a 1000 de pastile, fiecare conținând 5 mg de ingredient activ (exprimată ca echivalent al bazei):

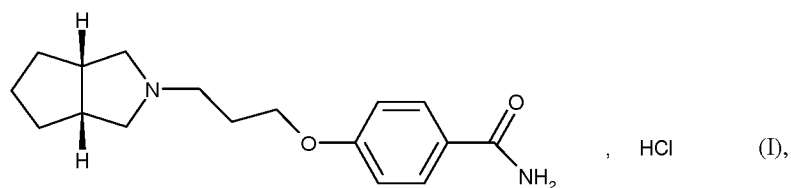
Compusul din Exemplul 1 (exprimat ca echivalent al bazei).....	5 g
Amidon de porumb	20 g
Maltodextrin	7,5 g
Bioxid de siliciu coloidal.....	0,2 g
Glicolat de amidon sodic	3 g
Stearat de magneziu	1 g
Lactoză	65 g.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

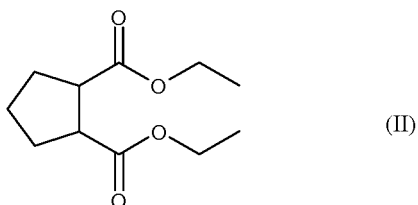
1. WO 2005089747 A1 2005.09.29

(57) Revendicări:

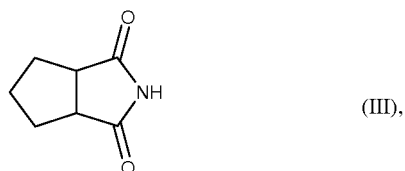
1. Procedeu de sinteză industrială a compusului cu formula (I):



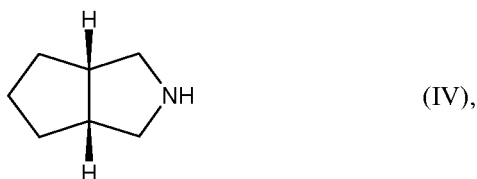
caracterizat prin aceea că compusul cu formula (II):



este supus reacției cu amoniac la o temperatură mai mare de 100°C pentru a forma compusul cu formula (III):

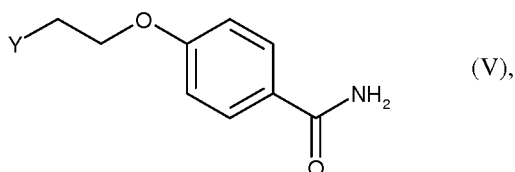


care este redus pentru a obține amină biciclică cu formula (IV):



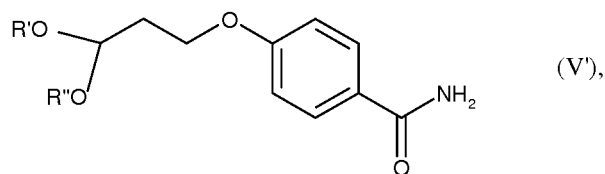
unde cel din urmă compus este ulterior supus:

- ori unei reacții de cuplare, în condiții bazice într-un mediu polar, cu un compus cu formula (V):



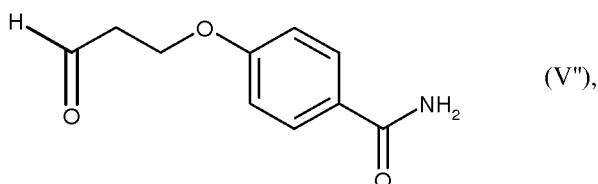
unde Y reprezintă $-\text{CH}_2\text{-Hal}$, unde Hal este un halogen sau o grupă $-\text{CH}_2\text{-OSO}_2\text{-R}$, unde R este o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sau o grupă $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$,

- ori aminării reductive, într-un mediu acid, cu un compus cu formula (V):



unde R' și R'' reprezintă, independent unul de celălalt, o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sau R' și R'' formează împreună o grupă $-(\text{CH}_2)_n-$, unde $n = 2-3$, sau una dintre grupele R' și R'' reprezintă un atom de hidrogen și cealaltă reprezintă o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

- ori aminării reductive cu un compus cu formula (V''):



pentru a obține baza liberă a compusului cu formula (I), care este introdusă în prezența HCl pentru a forma compusul cu formula (I), care este izolat în formă de substanță solidă.

2. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde amestecul reacției, obținut la sfârșitul reacției compusului cu formula (II) cu amoniac, este supus pirolizei.

3. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 2, unde piroliza este efectuată în mod avantajos la o temperatură mai mare sau egală cu 200°C .

4. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 2, unde piroliza este efectuată în mod avantajos la o temperatură mai mare sau egală cu 280°C .

5. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde transformarea compusului cu formula (III) în compusul cu formula (IV) este efectuată în prezența hidrogenului și a unui metal sau a unui catalizator metalic.

6. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde compusul cu formula (V) reprezintă 4-(3-clorpropoxi)benzamidă.

7. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este efectuată în prezența unui carbonat, unei amine sau a unui hidroxid.

8. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este efectuată în prezența carbonatului de potasiu sau trietilaminei.

9. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este efectuată într-un mediu polar compus dintr-un singur sau mai mulți solvenți polari selectați din apă, alcooli, cetone, eteri, amide, DMSO și acetonitril.

10. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde reacția de cuplare a compusului cu formula (IV) cu compusul cu formula (V) este efectuată într-un amestec de apă/acetonitril sau un amestec de apă/izopropanol.

11. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde etapa de formare a sării în prezența HCl are loc într-un solvent selectat din: apă, acetonă și alcool.

12. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform revendicării 1, unde etapa de formare a sării în prezența HCl are loc în acetonă sau izopropanol.

13. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), conform uneia din revendicările 1 - 6, unde compusul cu formula (I) este supus recristalizării.

14. Compus cu formula (V), conform revendicării 1, unde Y reprezintă o grupă $-\text{CH}_2\text{-OSO}_2\text{-R}$, unde R este o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sau o grupă $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, pentru utilizarea în calitate de compus intermediar în sinteza compusului cu formula (I).

15. Utilizarea unui compus cu formula (V) conform revendicării 1 sau 14 în sinteza compusului cu formula (I).

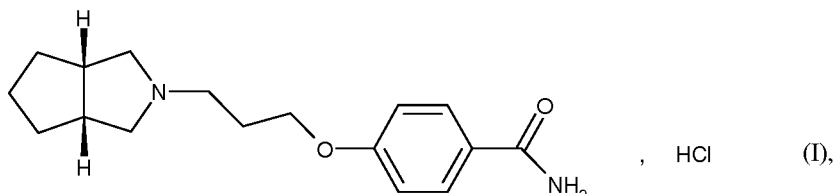
16. Compus cu formula (V') conform revendicării 1 pentru utilizarea în calitate de compus intermediar în sinteza compusului cu formula (I).

17. Compus cu formula (V') conform revendicării 16 care reprezintă 4-(3,3-dietoxipropoxi)benzamidă.

18. Utilizarea unui compus cu formula (V') conform revendicării 16 sau 17 în sinteza compusului cu formula (I).

19. Utilizarea unui compus cu formula (V'') conform revendicării 1 în sinteza compusului cu formula (I).

20. Forma cristalină I a compusului cu formula (I) conform revendicării 1:



caracterizată prin diagrama de difracție a razelor X pe pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade $\pm 0.2^\circ$): 16.97°, 17.84°, 18.90°, 20.32°, 23.87°, 27.10°, 27.86° și 30.34°.

21. Forma cristalină I a compusului cu formula (I) conform revendicării 20, caracterizată prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru PANalytical X'Pert Pro MPD cu un detector X'Celerator, și prezentată în formă de pozițiile liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade $\pm 0.2^\circ$) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Nr. liniei	Unghiul 2-teta (grade)	Distanța interplanară (Å)
1	16.97	5.219
2	17.84	4.967
3	18.90	4.690
4	20.32	4.366
5	23.87	3.724
6	27.10	3.288
7	27.86	3.200
8	30.34	2.943

22. Forma cristalină I a compusului cu formula (I) conform revendicării 20 sau 21, caracterizată prin spectrul Raman având un punct maxim semnificativ la poziția 1606 cm^{-1} sau 1676 cm^{-1} .

23. Forma cristalină I a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 20 - 22, caracterizată prin spectrul Raman având puncte maxime semnificative la pozițiile 1676 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} , 1564 cm^{-1} , 1152 cm^{-1} , 830 cm^{-1} și 296 cm^{-1} .

24. Compoziție farmaceutică ce conține în calitate de ingredient activ forma cristalină I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23, în combinație cu unul sau mai mulți purtători inerti, netoxici, acceptabili din punct de vedere farmaceutic.

25. Compoziție farmaceutică conform revendicării 24 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale, asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative, și de asemenea în tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii.

26. Compoziție farmaceutică conform revendicării 24 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu boala Alzheimer, boala Parkinson,

boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

27. Utilizarea formei cristaline I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23 în producerea unui medicament pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor sistemului histaminergic.

28. Utilizarea formei cristaline I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23 în producerea unui medicament destinat pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale, asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative, și de asemenea pentru tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii.

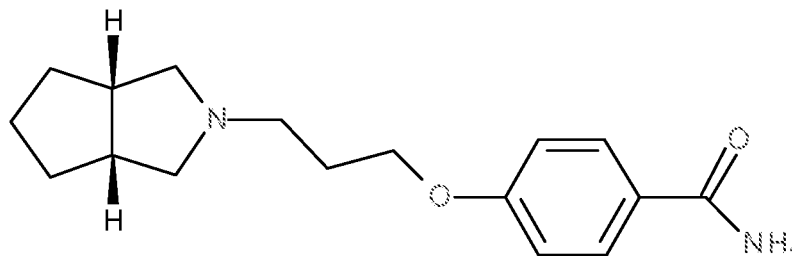
29. Utilizarea formei cristaline I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23 în producerea unui medicament destinat pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

30. Forma cristalină I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor sistemului histaminergic.

31. Forma cristalină I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale, asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative, și de asemenea în tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii.

32. Forma cristalină I a clorhidratului de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamidă conform uneia din revendicările 20 - 23 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

33. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform revendicării 1:



caracterizată prin diagrama de difracție a razelor X pe pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade $\pm 0.2^\circ$): 6.25°, 12.55°, 17.74°, 18.19°, 19.43°, 20.72°, 21.00°, 23.50° și 27.00°.

34. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform revendicării 33, caracterizată prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru PANalytical X'Pert Pro MPD cu un detector X'Celerator, și prezentată în formă de pozițiile liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade $\pm 0.2^\circ$) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

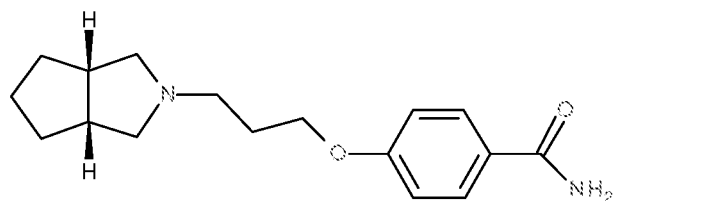
Nr. liniei	Unghiul 2-teta (grade)	Distanța interplanară (Å)
1	6.25	14.131
2	12.55	7.049
3	17.74	4.997
4	18.19	4.873

5	19.43	4.565
6	20.72	4.284
7	21.00	4.226
8	23.50	3.782
9	27.00	3.297

35. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform revendicării 33 sau 34, caracterizată prin spectrul Raman având un punct maxim semnificativ la poziția 1683 cm^{-1} .

36. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 35, caracterizată prin spectrul Raman având puncte maxime semnificative la pozițiile 292 cm^{-1} , 618 cm^{-1} , 1045 cm^{-1} , 1483 cm^{-1} , 1568 cm^{-1} , 1683 cm^{-1} .

37. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform revendicării 1:



caracterizată printr-un spectru ^{13}C CP/MAS RMN în fază solidă având următoarele puncte maxime (exprimate în ppm \pm 0.2 ppm): 112.2 ppm, 119.2 ppm, 127.2 ppm, 128.6 ppm, 132.4 ppm, 162.2 ppm și 173.2 ppm.

38. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform revendicării 37, caracterizată printr-un spectru ^{13}C CP/MAS RMN în fază solidă având următoarele puncte maxime (exprimate în ppm \pm 0.2 ppm):

Nr. punctului maxim	Deplasare chimică (ppm)	Nr. punctului maxim	Deplasare chimică (ppm)
1	173.2	10	59.7
2	162.2	11	52.1
3	132.4	12	44.5
4	128.6	13	42.8
5	127.2	14	31.5
6	119.2	15	30.8
7	112.2	16	30.2
8	67.1	17	26.2
9	64.0		

39. Compoziție farmaceutică ce conține în calitate de ingredient activ forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 - 38, în combinație cu unul sau mai mulți purtători inerți netoxici, acceptabili din punct de vedere farmaceutic.

40. Compoziție farmaceutică conform revendicării 39 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale, asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative, și de asemenea în tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii.

41. Compoziție farmaceutică conform revendicării 39 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

42. Utilizarea formei cristaline I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 38 în producerea unui medicament pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor sistemului histaminergic.

43. Utilizarea formei cristaline I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 38 în producerea unui medicament destinat pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale, asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative, și de asemenea pentru tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii.

44. Utilizarea formei cristaline I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 38 în producerea unui medicament destinat pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

45. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 38 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor sistemului histaminergic.

46. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 38 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale, asociate cu îmbătrânirea cerebrală și cu afecțiunile neurodegenerative, și de asemenea pentru tratamentul tulburărilor dispoziției, sindromului deficitului de atenție și hiperactivității, obezității și durerii.

47. Forma cristalină I a bazei libere a compusului cu formula (I) conform uneia din revendicările 33 – 38 pentru utilizarea în tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale asociate cu boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Pick, boala Korsakoff, demențele cu corpi Lewy, demențele frontale și subcorticale, demențele fronto-temporale și demențele vasculare.

Pentru revendicările nr. 19, 33-47 și partea din revendicarea nr. 1 referitoare la aminarea reductivă a compusului (IV) cu un compus cu formula (V''), data priorității a fost recunoscută ca 2012.06.07.

Șef Secție:	IUSTIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2012 0049 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.06.08;

2012.06.07 pentru revendicările 19, 33-47

(22) Data depozit: 2012.06.07 Raport de documentare internațională: Nu

(71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR**

(54) **Titlul: Procedeu de sinteză și forme cristaline ale hidroclorurii de 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c]pirol-2(1H)-il]propoxi}benzamidă și a bazei libere, compoziții farmaceutice care le conțin pentru tratamentul tulburărilor cognitive și psiho-comportamentale**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07D 209/52* (2006.01) *A61K 31/085* (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

C07C 233/65 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)

C07C 235/44 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative). Dacă nu este specificat cuvintele-cheie sunt pentru Title/Abstracts

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

propoxi AND benzamid ;

"Worldwide" (Espacenet): hexahydrocyclopenta ; octahydrocyclopenta ;

dialkoxyalkoxy* dialkoxypropoxy* ; diaalkoxypropyl* ; diethoxypropoxy* ; propoxy AND benzamide* ; «4 carboxamide» AND propoxy AND phenyl* ; «cis octahydrocyclopenta» ;

«octahydrocyclopenta c» ; «3 azabicyclo 3 3 0 octane» ; azabicycloalcanes* ;

cyclopentanopyrrolidine ;

CPC= C07B 2200/13 AND benzamide* ;

EA, CIS (Earpatis): гексагидроциклопента ; пропокси бензамид* ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar, ChemSpider, PubChem: hexahydrocyclopenta ; dialkoxyalkoxy* ;

dialkoxypropoxy* ; diethoxypropoxy* ;

cis-octahydrocyclopenta c pyrrole ; cyclopentanopyrrolidine ;

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
X, C, D	WO 2005089747 A1 2005.09.29 vezi pag. 6, line 2; exemple 1, 21 și 22; revendicarea 27	20-47
X, &	US 756120 B2 2009.08.18 column 4, line 7-8: "hydrochloric acid"; example 1, 21 and 22; claims 27	20-47
X, &	EA 10300 B1 29008.08.29 vezi стр. 3, абзац 2; примеры 1, 21 22; п.ф-лы № 25	20-47
A	US 3501495 1970.03.17 vezi pag. 1, column 2, 2nd paragraph	1
A	G. Roussi, J.Zhang. A 3+2 cycloaddition route to N-H pyrrolidines devoid of electron-withdrawing groups. Tetrahedron Lett., vol. 29, no. 28, pp. 3481-3482 (1988). Vezi Table, compound 8c; References 7, 9	1
A	WO 2010/043787 A1 2010.04.22 pag. 4, revendicarea 4	24-32, 39-47
A	WO 2011/070251 A1 2011.06.16 exemplul 1	33-47
A	Ann Newman. An overview of Solid Form Screening During Drug Development. Published: May 18, 2011, regăsit in Internet la 2014.02.05 url: http://www.icdd.com/ppxrd/10/presentations/PPXRD-10_Ann_Newman.pdf vezi intregul document	20-47
T	Anthony Melvin Crasto. Polymorphism. Regăsit în Internet la 2013.07.02, url: http://newdrugapprovals.org/27-2/ Vezi intregul document	20-47

*** 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 evidența 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 2014.04.07

Examinator JOVMIR Tudor