



MD 4477 C1 2017.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4477** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07C 253/30* (2006.01)
C07C 255/37 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)

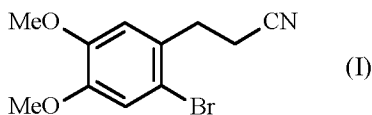
(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2013 0092 (22) Data depozit: 2013.12.03 (31) Nr.: 1261714 (32) Data: 2012.12.06 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2014.06.30, BOPI nr. 6/2014</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.04.30, BOPI nr. 4/2017</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: CARRANZA Maria del Pilar, ES; GARCIA ARANDA Maria Isabel, ES; GONZALEZ Jose Lorenzo, ES; SANCHEZ Frederic, ES (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana</p>	

(54) Procedeu de sinteză a 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propannitrilului și aplicarea acestuia în sinteza ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un procedeu de sinteză a 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propannitrilului cu formula (I):



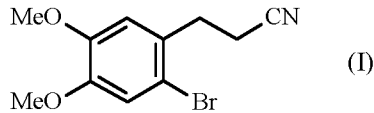
2
Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei, a sărurilor sale farmaceutic acceptabile și a hidraților acestora, cu utilizarea compusului cu formula (I). Procedul menționat asigură un procent înalt al randamentului produsului finit.
Revendicări: 7

MD 4477 C1 2017.11.30

(54) Process for the synthesis of 3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)propanenitrile, and application in the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid

(57) Abstract:

1
The invention relates to a process for the synthesis of 3-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)propanenitrile of formula (I):



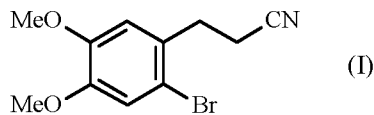
2
The invention also relates to a process for the synthesis of ivabradine, pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates thereof using the compound of formula (I). Said process provides a high percentage of yield of the finished product.

Claims: 7

(54) Способ синтеза 3-(2-бromo-4,5-диметоксифенил)пропаннитрила и его применение в синтезе ивабрадина и его аддитивных солей с фармацевтически приемлемой кислотой

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способу синтеза 3-(2-бromo-4,5-диметоксифенил)пропаннитрила формулы (I):

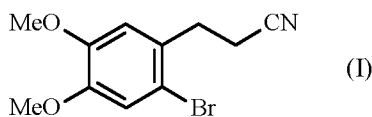


2
Изобретение также относится к способу синтеза ивабрадина, его фармацевтически приемлемых солей и гидратов, используя соединение формулы (I). Указанный способ обеспечивает высокий процент выхода конечного продукта.

П. формулы: 7

Descriere:

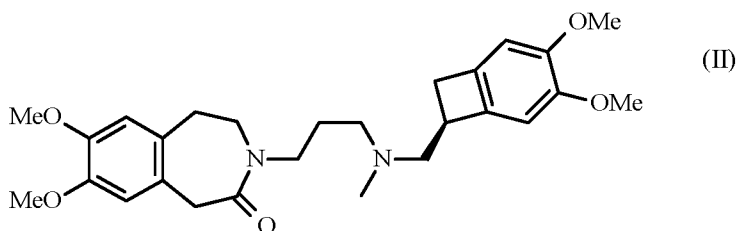
Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a (3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)prop)nitrilului cu formula (I):



5

și la aplicarea acestuia în sinteza ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil.

Compusul cu formula (I), obținut conform invenției, este util în sinteza ivabradinei cu formula (II):



10

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, care poate fi transformată într-o sare de adiție a acesteia cu un acid farmaceutic acceptabil selectat dintre acidul clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, acetic, trifluoroacetic, lactic, piruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartric, maleic, citric, ascorbic, oxalic, metansulfonic, benzensulfonic și camforic, precum și în hidrații acestora.

15

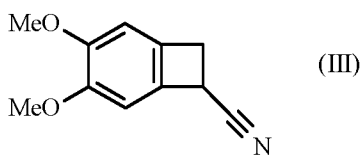
Ivabradina, precum și sărurile sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil, îndeosebi clorhidratul său, posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, în special proprietăți bradicardice, ceea ce face ca acești compuși să fie utili în tratarea sau prevenirea diverselor situații 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.

20

Prepararea și utilizarea terapeutică a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil, îndeosebi a clorhidratului său, au fost descrise în brevetul european EP 0 534 859.

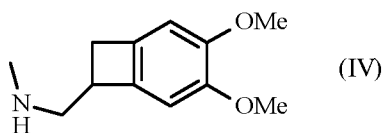
25

Brevetul dat descrie prepararea ivabradinei pornind de la 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril cu formula (III):

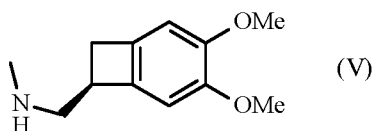


30

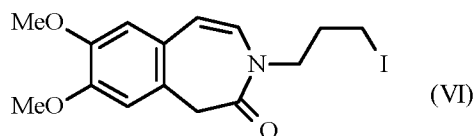
care este transformat în compusul cu formula (IV):



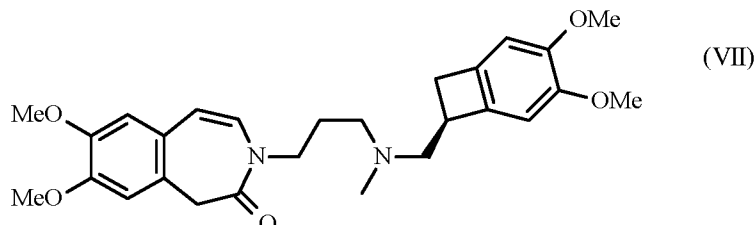
care este descompus pentru a obține compusul cu formula (V):



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



pentru a obține compusul cu formula (VII):



5

hidrogenarea catalitică a căruia duce la obținerea ivabradinei, care este apoi transformată în clorhidratul său.

Prepararea compusului cu formula (III), pornind de la compusul cu formula (I), este descrisă în *Tetrahedron* 1973, 29, p. 73-76.

10 În documentul sus-menționat este descris, de asemenea, un procedeu de sinteză a compusului cu formula (I), pornind de la 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehidă, în trei etape cu un randament total de 65%.

Mai recent, Zhao și alții au descris sinteza compusului cu formula (I), pornind de la 3,4-dimetoxibenzaldehidă, în trei etape, cu un randament total de 51% (CN101 407 474 A și *J. Chem. Res.* 2009, 7, p. 420-422).

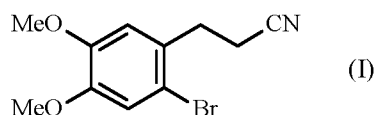
15

Compusul cu formula (I) este un intermediar cheie în sinteza ivabradinei.

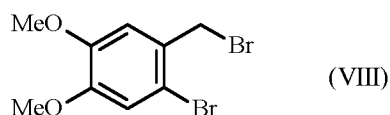
Având în vedere valoarea industrială a ivabradinei și a sărurilor sale, era imperativ de a găsi un procedeu eficient care ar permite obținerea (3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propannitrilului cu formula (I) cu un randament excelent.

20

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



conform căruia compusul cu formula (VIII):



25

este supus acțiunii unei baze în prezența acetonitrilului într-un solvent organic pentru a obține compusul cu formula (I).

Printre bazele, care pot fi utilizate pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I), pot fi menționate, fără a se limita la acestea, *n*-butillitiu, diizopropilamidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de potasiu, *tert*-butoxid de potasiu și hidroxid de potasiu.

30

Baza utilizată, de preferință, pentru transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este *n*-butillitiu.

Printre solvenții care pot fi utilizați pentru transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I), pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, tetrahidrofurantul și acetonitrilul.

35

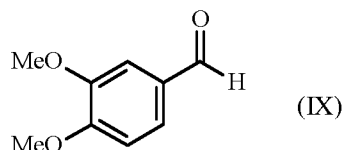
Solventul utilizat, de preferință, pentru transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este tetrahidrofurantul.

Transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este efectuată la o temperatură cuprinsă, de preferință, între -65°C și 25°C, inclusiv.

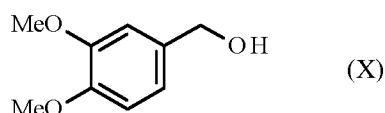
40

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a compusului cu formula (I) pornind de la compusul cu formula (VIII), caracterizat prin aceea că

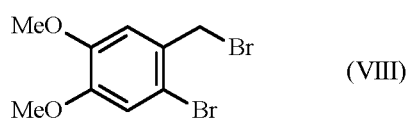
compusul menționat cu formula (VIII) este preparat pornind de la compusul cu formula (IX):



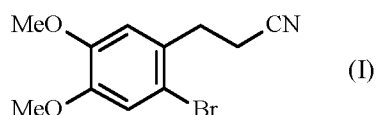
5 care este transformat, prin intermediul unei reacții de reducere, în compusul cu formula (X):



care este transformat, prin intermediul unei reacții de bromurare, în compusul cu formula (VIII):



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



conform procedurii descris mai sus.

Reacția de reducere a compusului cu formula (IX) poate fi efectuată în condițiile descrise în publicarea Org. Biomol. Chem. 2010, 8, p. 539-545.

15 Reacția de bromurare a compusului cu formula (X) poate fi efectuată în condițiile descrise în publicarea Chem. Eur. J. 2010, 16, p. 9772-9776.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei, pornind de la compusul cu formula (I), preparat conform procedurii invenției și transformat în compusul cu formula (III) conform stadiului anterior al tehnicii (Tetrahedron 1973, 29, p. 73-76) printr-o reacție de ciclizare intramoleculară într-un mediu bazic, compusul menționat cu formula (III) fiind apoi transformat în ivabradină conform procedurii descris în EP 0 534 859.

Exemplele ce urmează ilustrează invenția.

25 Punctul de topire a fost măsurat cu ajutorul unui aparat BÜCHI B-545 Melting Point (Volt. 230VAC, Freq. 50/60 Hz, Power max. 220W).

Lista abrevierilor utilizate

p.t.: punct de topire

THF: tetrahidrofuran

Prepararea 1: (3,4-dimetoxifenil)metanol

30 Conform Org. Biomol. Chem. 2010, 8, p. 539-545

Se dizolvă 10 g (60,2 mmoli, 1 ech.) de 3,4-dimetoxibenzaldehidă în 300 ml de metanol, soluția este răcită până la 0°C. Se adaugă, pe porțiuni, 2,73 g (72,2 mmoli, 1,2 ech.) de NaBH₄, amestecul reacției se agită timp de 20 min, apoi se hidrolizează cu ajutorul a 10 ml de soluție apoasă de HCl 1M până când mediul ajunge la pH neutru. Solventul este eliminat sub presiune redusă și precipitatul este extras cu ajutorul a 3 x 35 50 ml de diclormetan. Fazele organice sunt combinate, uscate peste MgSO₄, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a obține 9,88 g de un ulei transparent.

Randament = 98%

Prepararea 2: 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-dimetoxibenzen

40 Conform Chem. Eur. J. 2010, 16, p. 9772-9776

La o soluție de (3,4-dimetoxifenil)metanol (101,5 mmoli, 14,85 ml, 1 ech.) în 80 ml de acid acetic glacial se adaugă, la temperatura de 0°C, timp de 30 min, 6 ml de dibrom (116,8 mmoli, 1,15 ech.) în 18 ml de acid acetic glacial. Amestecul reacției este agitat

timp de 3 ore, apoi este readus la temperatura ambiantă. Se oprește agitarea pentru a permite 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-dimetoxibenzenului să se precipite complet timp de o noapte. Precipitatul este filtrat, spălat cu metanol și recristalizat în metanol pentru a obține 29,9 g de pulbere de culoare galbenă deschisă.

5 Randament = 95%

Exemplul 1: 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propannitril

La o soluție de 0,3 ml de acetonitril (5,8 mmoli, 1,8 ech.) în 15 ml de THF se adaugă, la temperatura de -60°C, 1,77 ml de *n*-butillitiu (2M în ciclohexan, 3,5 mmoli, 1,1 ech.). Soluția este agitată timp de 15 min la temperatura de -60°C, apoi se adaugă 10
10 1 g de 1-bromo-2-(bromometil)-4,5-dimetoxibenzen (3,2 mmoli) dizolvat în 5 ml de THF. Amestecul reacției este agitat timp de o oră, apoi hidrolizat cu ajutorul a 10 ml de apă și extras de două ori cu acetat de etil. Fazele organice sunt combinate și evaporate sub presiune redusă. Produsul reacției în stare brută este purificat prin cromatografie pe gel de silice (eluant: metilciclohexan/acetat de etil (70/30)). După evaporarea
15 solventului sub presiune redusă, se obțin 505 mg de un ulei de culoare portocalie, care se cristalizează în formă de o substanță solidă de culoare bej.

Randament = 58%

p.t. = 74...81°C

Exemplul 2: 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril

20 Conform Tetrahedron, 1973, 29, p. 73-76

La o soluție de NaNH₂, preparată pornind de la 200 ml de NH₃ lichid și 1 g de Na (catalizator: FeCl₃), se adaugă, pe porțiuni, 5,4 g de 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propannitril, amestecul reacției se agită la temperatura mediului ambiant timp de 2 ore. După evaporarea excesului de NH₃, se adaugă, pe porțiuni, 2 g de NH₄Cl
25 și 200 ml de apă. Cristalele formate de culoare gri sunt colectate și recristalizate în etanol, obținându-se 2,38 g de produsul așteptat.

Randament = 74%

p.t. = 84...85°C

Exemplul 3: 3,4-dimetoxi-*N*-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-amină

30 Conform EP 0 534 859

Etapa 1: clorhidrat de 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-amină

312 ml de o soluție molară de boran complexată cu THF se adaugă prin picurare și prin agitare la temperatura ambiantă la o soluție de 25 g de 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril în 250 ml de THF și se lasă în
35 contact timp de 12 ore; apoi se adaugă 200 ml de etanol și se agită timp de o oră. Se adaugă prin picurare 100 ml de HCl eteric 3,3N. Se obțin 27,7 g de produsul așteptat.

Randament = 90%

p.t. = 205°C

Etapa 2: (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)carbamat de etil

40 Se toarnă 1,5 ml de clorformiat de etil într-o suspensie de 3,4 g de compus obținut în etapa 1 în 4,5 ml de trietilamină și 50 ml de diclorometan și se lasă timp de o noapte, cu agitare la temperatura ambiantă; apoi se spală cu apă și cu acid clorhidric 1N. Se usucă, solventul fiind evaporat până la uscare. Se obțin 3,2 g de ulei ce corespunde produsului așteptat.

45 Randament = 80%

Etapa 3: 3,4-dimetoxi-*N*-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-amină

Se adaugă 3,2 g de compus obținut în etapa 2 dizolvat în 30 ml de THF la o suspensie de 0,9 g de LiAlH₄ în 20 ml de THF. Refluxul este efectuat timp de 1 oră
50 30 min, apoi este hidrolizat cu ajutorul a 0,6 ml de apă și 0,5 ml de soluție de hidroxid de sodiu de 20%, iar la sfârșit cu 2,3 ml de apă. Sărurile minerale sunt apoi filtrate, clătite cu THF, iar filtratul obținut este evaporat până la uscare. Se obțin 2,3 g de compusul așteptat.

Randament = 92%

Exemplul 4: (7*S*)-3,4-dimetoxi-*N*-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-amină

55 Conform EP 0 534 859

Amina obținută în Exemplul 3 este supusă reacției cu o cantitate echimolară de acid (d) camforsulfonic în etanol. După evaporarea solventului *in vid*, sarea este recristalizată mai întâi în acetat de etil, apoi în acetonitril până la obținerea enantiomerului țintă cu o puritate optică de peste 99% (evaluată prin HPLC pe o coloană Chiralcel® OD).

Exemplul 5:

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-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă
Conform EP 0 534 859

5 O soluție de sare (d) de camforsulfonat, obținută în Exemplul 4, în acetat de etil, este adusă la pH bazic cu ajutorul hidroxidului de sodiu, apoi faza organică este separată, spălată, uscată peste Na₂SO₄ și evaporată.

Un amestec compus din 5,6 g de carbonat de potasiu, 2,2 g de amina sus-menționată
10 în 100 ml de acetonă și 4 g de 3-(3-iodopropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă este apoi supus refluxului timp de 18 ore.

Solventul este evaporat in vid, iar precipitatul este preluat în acetat de etil și apoi extras cu acid clorhidric 3N.

Faza apoasă separată este adusă la pH bazic cu ajutorul hidroxidului de sodiu și apoi este extrasă cu acetat de etil. După spălare până la neutralitate și uscare peste MgSO₄,
15 evaporarea in vid este efectuată pentru a obține 4,5 g de ulei care este purificat pe o coloană de silice cu ajutorul unui amestec de diclormetan/metanol (90/10) în calitate de eluant.

Randament = 64%

Exemplul 6:

20 **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**

Conform EP 0 534 859

5 g de compus obținut în Exemplul 5 în 50 ml de acid acetic glacial sunt hidrogenate
25 într-un aparat Parr sub o presiune de hidrogen de 4,9 bari la temperatura ambiantă timp de 24 ore în prezența a 1 g de hidroxid de paladiu de 10%. Catalizatorul este filtrat, solventul este evaporat, apoi precipitatul uscat este preluat în apă și acetat de etil. Faza organică este uscată peste sulfat de magneziu anhidru, se efectuează concentrarea in vid, apoi precipitatul este purificat pe o coloană de silice cu ajutorul unui amestec de
30 diclormetan/metanol (95/5) în calitate de eluant. După recristalizare în acetat de etil, se obțin 2 g de compusul așteptat.

Randament = 40%

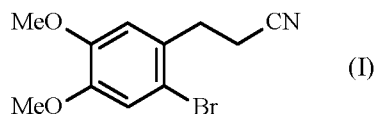
p.t. = 101...103°C

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

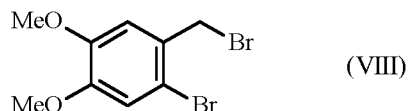
1. EP 0534859 A1 1993.03.31
2. Kametani T., Ogasawara K., Takasashi T. Studies of the syntheses of heterocyclic compounds - CDXCIV: A total synthesis of (±)-xylopinine by thermolysis. Tetrahedron 1973, v. 29, p. 73-76
3. CN 101407474 A 2009.04.15
4. Zhao Sheng Yin, Liang Hong Yu, Shao Zhi Yu, Chen Rui. A practical synthesis of 1-cyano-4,5-dimethoxybenzocyclobutene. Journal of Chemical Research, 2009, nr. 7, p. 420-422

(57) Revendicări:

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



caracterizat prin aceea că procedeul cuprinde reacția compusului cu formula (VIII):



cu acetonitrilul în prezența unei baze într-un solvent organic pentru a obține compusul cu formula (I).

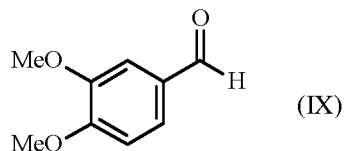
2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** baza utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este selectată dintre *n*-butillitiu, diizopropilamidă de litiu, bis(trimetilsilil)amidă de potasiu, *terf*-butoxid de potasiu și hidroxid de potasiu.

3. Procedeu, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** baza utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este *n*-butillitiu.

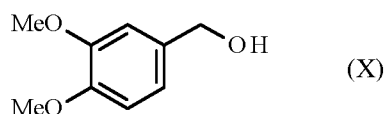
4. Procedeu, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 3, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este tetrahidrofuran.

5. Procedeu, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 4, **caracterizat prin aceea că** transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este efectuată la o temperatură cuprinsă între -65°C și 25°C, inclusiv.

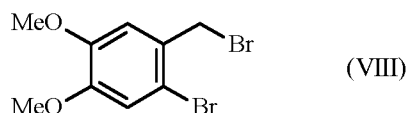
6. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul cu formula (VIII) este obținut pornind de la compusul cu formula (IX):



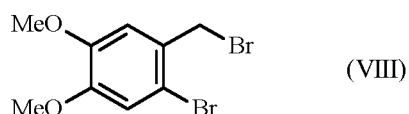
care este transformat, prin intermediul unei reacții de reducere, în compusul cu formula (X):



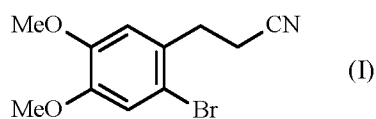
care este transformat, prin intermediul unei reacții de bromurare, în compusul cu formula (VIII):



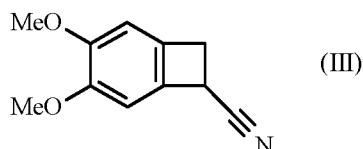
7. Procedeu de sinteză a ivabradinei, a sărurilor sale farmaceutic acceptabile și a hidraților acestora, **caracterizat prin aceea că** compusul cu formula (VIII):



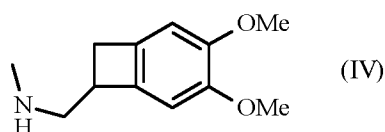
este transformat in compusul cu formula (I):



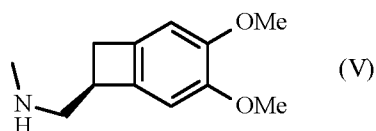
conform procedului definit in revendicarea 1, apoi compusul cu formula (I) este supus unei reacții de ciclizare intramoleculară pentru a obține compusul cu formula (III):



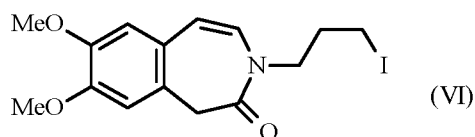
care este redus pentru a obține compusul cu formula (IV):



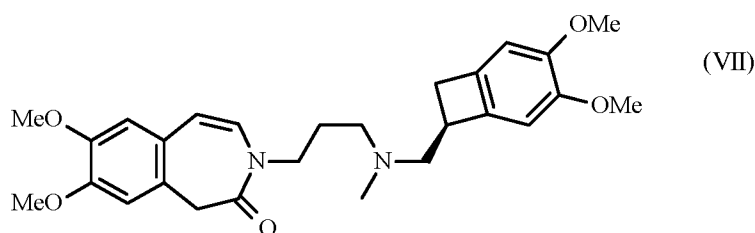
care se descompune pentru a obține compusul cu formula (V):



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



pentru a obține compusul cu formula (VII):



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

Șef adjunct Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2013 0092 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.12.06
 (22) Data depozit: 2013.12.03 Raport de documentare internațională: da
 (71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR**
 (54) **Titlul: Procedeu de sinteză a 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propannitrilului și aplicarea acestuia în sinteza ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07C 253/30* (2006.01)
C07C 255/37 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

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

a) *C07C 253/30 C07C 255/37 C07D 223/16*
 b) termeni caracteristici în limba română: propannitril, dimetoxifenil, acetnitril, bromurare, ivabradină

"Worldwide" (Espacenet):

a) *C07C 253/30 C07C 255/37 C07D 223/16*
 b) termeni caracteristici în limba engleză: „dimethoxyphenyl propanenitrile”, „phenylpropyl nitrile”, „propanenitrile acetnitrile”, „brommination reaction”, ivabradine

EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU:

a) *C07C 253/30 C07C 255/37 C07D 223/16*
 b) termeni caracteristici în limba rusă: «диметоксифенил пропаннитрил», «пропаннитрил ацетонитрил», бромирование, ивабрадин

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

1. Kametani T., Ogasawara K., Takasashi T. Studies of the syntheses of heterocyclic compounds - CDXCIV: A total synthesis of (±)-xylopinine by thermolysis. Tetrahedron 1973, v. 29, p. 73-76
2. Zhao Sheng Yin, Liang Hong Yu, Shao Zhi Yu, Chen Rui. A practical synthesis of 1-cyano-4,5-dimethoxybenzocyclobutene. Journal of Chemical Research, 2009, nr. 7, p. 420-422
3. O'Byrne A., Murray C., Keegan D., Palacio C., Evans P., Morgan B. The thio-adduct facilitated, enzymatic kinetic resolution of 4-hydroxycyclopentenone and 4-hydroxycyclohexenone. Organic & Biomolecular chemistry, 2010, vol. 8, nr. 3, p. 539-545
4. Barry M. Trost, Brendan M. O'Boyle, Daniel Hund. Investigation of a Domino Heck reaction for the rapid synthesis of bicyclic natural products. Chemistry- A European Journal, 2010, vol. 16, nr. 32, p. 9772-9776

--

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	EP 0534859 A1 1993.03.31	1-7
A, D	Kametani T., Ogasawara K., Takasashi T. Studies of the syntheses of heterocyclic compounds - CDXCIV: A total synthesis of (±)-xylopinine by thermolysis. Tetrahedron 1973, v. 29, p. 73-76	1-7
A, D	CN 101407474 A 2009.04.15	1-7
A, D, C	Zhao Sheng Yin, Liang Hong Yu, Shao Zhi Yu, Chen Rui. A practical synthesis of 1-cyano-4,5-dimethoxybenzocyclobutene. Journal of Chemical Research, 2009, nr. 7, p. 420-422	1-7
Y	O'Byrne A., Murray C., Keegan D., Palacio C., Evans P., Morgan B. The thio-adduct facilitated, enzymatic kinetic resolution of 4-hydroxycyclopentenone and 4-hydroxycyclohexenone. Organic & Biomolecular chemistry, 2010, vol. 8, nr. 3, p. 539-545	6
Y	Barry M. Trost, Brendan M. O'Boyle, Daniel Hund. Investigation of a Domino Heck reaction for the rapid synthesis of bicyclic natural products. Chemistry- A European Journal, 2010, vol. 16, nr. 32, p. 9772-9776	6
A	US 2002091273 A1 2002.07.11	1-7

*** 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	2015.11.19
Examinator	LEVIȚCHI Svetlana