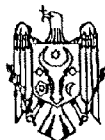




MD 4443 B1 2016.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4443** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 223/16* (2006.01)
C07C 253/00 (2006.01)
C07C 255/47 (2006.01)
C07C 49/755 (2006.01)
C07C 49/593 (2006.01)
C07C 49/623 (2006.01)

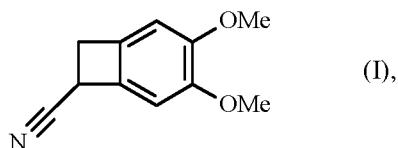
(12) BREVET DE INVENȚIE

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	
(21) Nr. depozit: a 2014 0048 (22) Data depozit: 2014.05.08 (31) Nr.: 1354504 (32) Data: 2013.05.17 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2014.11.30, BOPI nr. 11/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.11.30, BOPI nr. 11/2016
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: VAYSSE-LUDOT Lucile, FR; LE FLOHIC Alexandre, FR; VAULTIER Michel, FR; PUCHEAULT Mathieu, FR; KAMINSKI Thomas, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) Procedeu de sinteză a 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitrilului și aplicarea lui în sinteza ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic

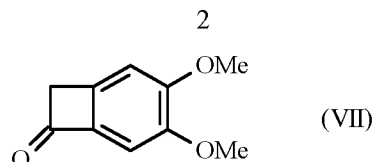
(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un procedeu de sinteză a nitrilului cu formula (I):



care este utilizat ca intermediar în sinteza ivabradinei.

Conform procedului revendicat compusul cu formula (VII):



este supus acțiunii 1-(izocianometilsulfonil)-4-metilbenzenului (TosMIC) în prezența unei baze într-un solvent organic pentru a obține compusul (I).

De asemenea este dezvăluit un procedeu de obținere a compusului (VII) prin interacțiunea 1,2-dibromo-4,5-dimetoxibenzenului cu 1,1-dialcoxieten în prezența unui compus metaloorganic.

MD 4443 B1 2016.11.30

Procedeul de sinteză a ivabradinei, a sărurilor sale acceptabile farmaceutic și a hidraților săi este caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VII) este transformat în

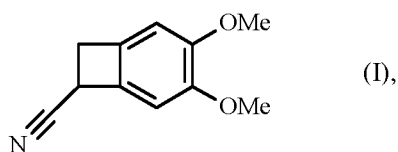
intermediarul cu formula (I) conform procedurii sus-menționat, care ulterior este transformat în ivabradină.

Revendicări: 17

(54) Process for the synthesis of 3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carbonitrile, and application in the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid

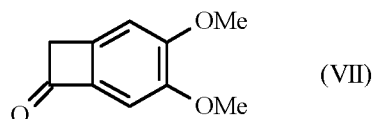
(57) Abstract:

The invention relates to a process for the synthesis of nitrile of formula (I):



used as an intermediate in the synthesis of ivabradine.

According to the process claimed, the compound of formula (VII):



2

is subjected to the action of 1-(isocyanomethylsulphonyl)-4-methylbenzene (TosMIC) in the presence of a base in an organic solvent to yield the compound (I).

A process for preparing the compound (VII) by the interaction of 1,2-dibromo-4,5-dimethoxybenzene with 1,1-dialkoxyethene in the presence of an organometallic compound is also disclosed.

The process for the synthesis of ivabradine, pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates thereof is characterized in that the compound of formula (VII) is converted into the intermediate of formula (I) according to the above mentioned process, which is further converted into ivabradine.

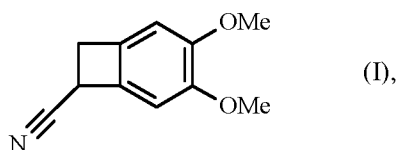
Claims: 17

(54) Способ синтеза 3,4-диметоксибицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-карбонитрила и его применение в синтезе ивабрадина и его фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей

(57) Реферат:

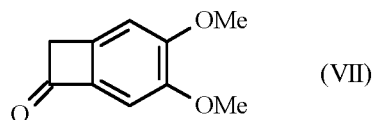
1

Изобретение относится к способу синтеза нитрила формулы (I):



используемого как интермедиат в синтезе ивабрадина.

Согласно заявленному способу, соединение формулы (VII):



2

подвергают воздействию 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (TosMIC) в присутствии основания в органическом растворителе для получения соединения (I).

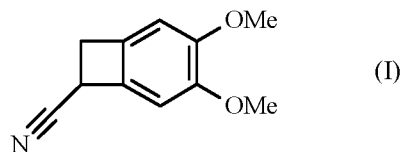
Также раскрывается способ получения соединения (VII) путем взаимодействия 1,2-дибромо-4,5-диметоксибензола с 1,1-диалкоксиэтаном в присутствии металлоорганического соединения.

Способ синтеза ивабрадина, его фармацевтически приемлемых солей и его гидратов характеризуется тем, что соединение формулы (VII) преобразуют в интермедиат формулы (I) согласно вышеописанному способу, который далее преобразуют в ивабрадин.

П. формулы: 17

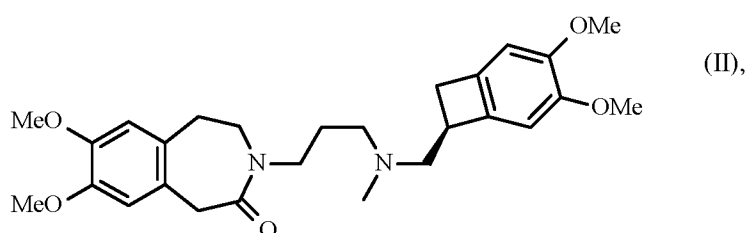
Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril cu formula (I):



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

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

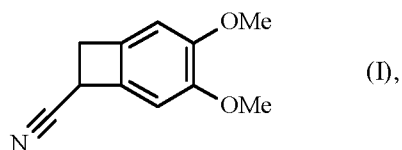


sau 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onă, a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic și a hidraților săi.

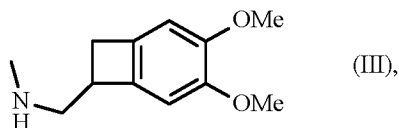
Ivabradina, precum și sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, și îndeosebi clorhidratul său, posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, în special proprietăți bradicardice, ceea ce face ca acești compuși să fie utili în tratamentul sau prevenirea diverselor situații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

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

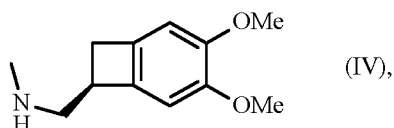
Brevetul respectiv descrie prepararea ivabradinei pornind de la 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitril cu formula (I):



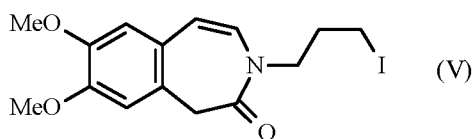
care este transformat în compusul cu formula (III):



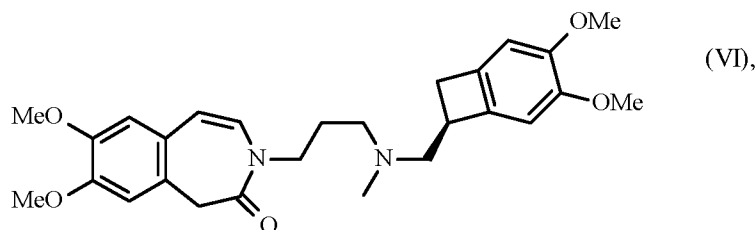
care este descompus pentru a obține compusul cu formula (IV):



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



pentru a obține compusul cu formula (VI):

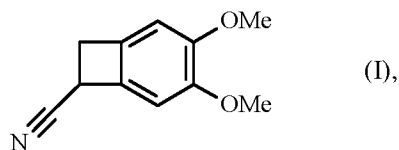


- 5 hidrogenarea catalitică a căruia duce la obținerea ivabradinei, care este apoi transformată în clorhidratul său.

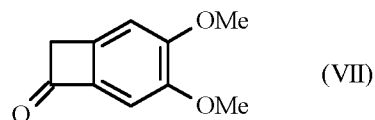
Având în vedere valoarea industrială a ivabradinei și a sărurilor sale, este imperativ de a găsi un procedeu eficient care ar permite obținerea compusului cu formula (I) cu un randament bun.

- 10 Cererea de brevet WO 2011/138 625 descrie prepararea compusului cu formula (I) prin ciclizarea intramoleculară a 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propan-nitril în prezența dietilamidei de litiu sau diizopropilamidei de litiu.

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



- 15 caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VII):



- 20 este supus acțiunii 1-(izocianometilsulfonil)-4-metilbenzen (TosMIC) în prezența unei baze într-un solvent organic sau amestec de solvenți organici pentru a obține compusul cu formula (I).

Cantitatea de 1-(izocianometilsulfonil)-4-metilbenzen utilizată, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este cuprinsă între 2 și 5 echivalenți.

- 25 Printre bazele care pot fi utilizate pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I), pot fi menționate, fără a se limita la bazele organice de tip alcooxid, cum sunt *terț*-butilatul de potasiu, *terț*-butilatul de sodiu, etoxidul de potasiu, etoxidul de sodiu, metoxidul de potasiu și metoxidul de sodiu.

Baza utilizată, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este *terț*-butilatul de potasiu.

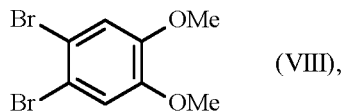
- 30 Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I), pot fi menționați, fără a se limita la alcoolii cum ar fi metanolul, etanolul, izopropanolul, *terț*-butanolul, tetrahidrofuranul, etilenglicolul și dimetil-sulfoxidul.

- 35 Solventul organic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) poate fi, de asemenea, compus dintr-un amestec de doi solvenți dintre solvenții organici sus-menționați.

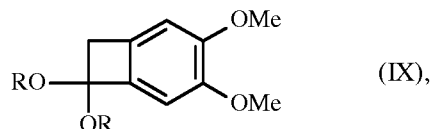
Solventul utilizat, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este un amestec de tetrahidrofuran și metanol.

Transformarea compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este efectuată, de preferință, la o temperatură cuprinsă între -20°C și 50°C.

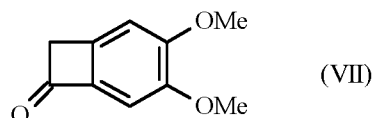
- Prezența invenției se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a compusului cu formula (I) pornind de la compusul cu formula (VII), caracterizat prin aceea că
- 5 compusul menționat cu formula (VII) este preparat pornind de la compusul cu formula (VIII):



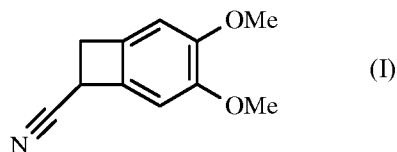
care este transformat într-un compus cu formula (IX):



- 10 unde R reprezintă o grupă alchil (C₁-C₄), în prezența unei 1,1-dialcoxietenă, unde grupurile alcoxi posedă 1 - 4 atomi de carbon, și a unui compus organometalic într-un solvent organic, care este transformat în compusul cu formula (VII):



- 15 prin reacția de hidroliză, care este transformat în produsul cu formula (I):



conform procedurii descris mai sus.

- 1,1-dialcoxietena utilizată, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este 1,1-dietoxietena.

Cantitatea de 1,1-dietoxietenă utilizată, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este cuprinsă între 0,8 și 5 echivalenți.

- Printre compușii organometalici care pot fi utilizați pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX), pot fi menționați, fără a se limita la *n*-butillitiu, *s*-butillitiu, *t*-butillitiu, fenillitiu și clorura de izopropilmagneziu.

Compusul organometalic utilizat, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este *n*-butillitiu.

- Cantitatea de *n*-butillitiu utilizată, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este cuprinsă între 1 și 3 echivalenți.

Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX), pot fi menționați, fără a se limita la toluen, tetrahidrofuran, diclorometan și clorbenzen.

- Solventul utilizat, de preferință, pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este toluenul.

Transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este efectuată, de preferință, la o temperatură cuprinsă între -20°C și 30°C.

- Reacția de hidroliză a compusului cu formula (IX) în compusul cu formula (VII) poate fi efectuată într-un mediu apos acid compus dintr-un amestec:

- de un solvent organic cum ar fi tetrahidrofuranul, acetatul de etil, toluenul sau diclorometanul, și

- un acid apos cum ar fi acidul clorhidric (1N - 12 N) in exces.

Exemplele de mai jos ilustrează invenția.

- 5 Punctele de topire au fost măsurate cu ajutorul unui aparat de măsurare a punctului de topire capilară de tipul Buchi B-545 Melting point.
 Spectrele RMN sunt înregistrate pe un aparat Bruker la 400 MHz pentru spectrele proton și la 100 MHz pentru spectrele carbon.
 Devierile chimice (δ) sunt exprimate în ppm (referință internă: TMS).
 10 Următoarele abrevieri sunt utilizate pentru determinarea punctelor maxime: singulet (s), dublet (d), dublet al dubleților (dd), triplet (t), cvadruplet (q), multiplet (m).

Lista abrevierilor utilizate

- p.t.: punct de topire
 15 THF: tetrahidrofuran
 TosMIC: 1-(izocianometilsulfonil)-4-metilbenzen

Prepararea A: 1,2-dibrom-4,5-dimetoxibenzen

- 20 Se agită 16,16 g de 1,2-dimetoxibenzen (117 mmol) la 0°C în CCl₄ (120 ml). Se adaugă prin picurare (30 min) 13,2 ml de dibrom (2,2 echiv; 257,4 mmol; 41,13 g) dizolvat în CCl₄ (25 ml), în timp ce temperatura este supravegheată (0-5°C) [Se plasează un orificiu de evacuare care face bule într-o soluție de Na₂CO₃ pentru a neutraliza acidul bromhidric care se formează]. După agitare timp de 2 ore la 0°C, amestecul reacției se toarnă apoi peste un amestec de apă + gheață, iar faza organică se
 25 spală cu soluție apoasă de NaHSO₃ de 10% și apoi cu soluție apoasă de NaOH de 10%. După evaporare și uscare, se obțin 33,42 g de o substanță solidă de culoare albă care corespunde produsului indicat în denumire.

Randament = 97 %

p.t. 92-93°C

- 30 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,06 (s; 2H); 3,86 (s; 6H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 148,8; 115,9; 114,7; 56,2.

Prepararea B: 1,1-dietoxietenă

- 35 Instalarea echipamentului este următoarea: un balon de 50 ml prevăzut cu un set de distilare (coloană ~20 cm; condensator ~20 cm, termometru de distilare). Se adaugă rapid (1 minut) 20 g de 2-brom-1,1-dietoxietan (101,25 mmol) la *terț*-butilatul de potasiu (102 mmol; 11,4 g) răcit într-o baie de gheață. Se formează un fum alb foarte dens. Atunci când reacția ia sfârșit (5-10 minute), amestecul reacției este încălzit până la 120-130°C (citire placa fierbinte), iar *terț*-butanolul generat în timpul reacției este
 40 distilat la presiune atmosferică. După ce tot *terț*-butanolul a fost distilat, o pompă cu jet de apă este conectată la setul de distilare. În acest mod, produsul așteptat este distilat în vid în câteva secunde. Se obțin 8,5 g de un lichid incolor care conține urme de *terț*-butanol.

Randament = 72 %

- 45 RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,78 (q; 4H); 3,03 (s; 2H); 1,25 (t; 6H).

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

- 50 Se agită 2,55 g de 1,2-dibrom-4,5-dimetoxibenzen (8,62 mmol; 2 echiv.) și 500 mg de 1,1-dietoxietenă (4,31 mmol; 1 echiv.) în 25 ml de toluen la 0°C sub argon. Se adaugă prin picurare 3,5 ml de *n*-butillitiu (2,5M în hexan, 8,62 mmol; 2 echiv) la 0°C. După ce adăugarea a luat sfârșit, amestecul reacției este agitat timp de 22 de ore la temperatura ambiantă. Apoi amestecul reacției este hidrolizat și extras de 3 ori cu acetat de etil. Fazele organice sunt uscate și evaporate, iar produsul brut este purificat prin cromatografia cu coloană pe gel de siliciu (eluant: heptan/acetat de etil 90/10). Se obțin
 55 333 mg de ulei de culoare galbenă care se cristalizează la temperatura ambiantă.

Randament = 31 %

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 6,86 (s; 1H); 6,79 (s; 1H); 3,84 (s; 6H); 3,72 (q; 4H); 3,30 (s; 2H); 1,25 (t; 6H).

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

Se agită 7,7-dietoxi-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien (1,76 g, 6,98 mmol) într-un amestec de THF/apă (6/1) la temperatura ambiantă. Apoi se adaugă 815 mg de o soluție apoasă de HCl 11N (1,1 echiv, 7,7 mmol). Amestecul reacției se agită timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Se adaugă apă pentru a facilita două extrageri cu acetat de etil (2 x 30 ml). Fazele organice sunt uscate pe MgSO₄ și apoi sunt supuse uscării. Se obțin 1,01 g de produsul indicat în denumire sub formă de o pulbere de culoare gri.

Randament = 81 %

RMN ¹H (CDCl₃): 7,02 (s; 2H); 6,82 (s; 2H); 3,99 (s; 3H); 3,87 (s; 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 185,8; 155,9; 151,4; 146,2; 138,7; 105,6; 102,3; 56,4; 56,1; 51,0.
p.t. = 146°C

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

Se toarnă o soluție de TosMIC (0,98 g, 4,98 mmol, 2,3 echiv.) în THF (3 ml), timp de 20 minute, într-o soluție de *tert*-butilat de potasiu (1,22 g; 10,9 mmol; 5 echiv.) în THF (7,5 ml) agitat la 0°C sub azot. Apoi se adaugă 200 μl de metanol la amestec și agitarea se menține timp de 30 minute la 0°C. În paralel, în al doilea balon cu trei gâturi se transferă 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-onă (0,39 g, 2,17 mmol, 1 echiv.), bromură de litiu (0,19 g, 2,17 mmol, 1 echiv.) și THF (2,5 ml). După răcirea până la 0°C sub azot, soluția de TosMIC și de *tert*-butilat de potasiu este transferată la amestecul de reacție. După readucerea la temperatura ambiantă, soluția este încălzită până la 40°C și agitată timp de 16 ore la temperatura respectivă. Amestecul este apoi hidrolizat cu o soluție de HCl 11N (0,7 ml, 7,73 mmol) în apă (2 ml). După evaporarea THF-ului sub presiune redusă, produsul este extras cu 5 ml de diclormetan. Faza organică este spălată de două ori cu 2 x 5 ml de apă înainte de a fi uscată. Produsul brut este purificat prin cromatografia în coloană pe gel de siliciu cu ajutorul amestecului binar metilciclohexan/acetat de etil 75/25 pentru a obține produsul indicat în denumire sub formă de o pulbere de culoare crem.

Randament = 54 %

RMN ¹H (CDCl₃): 6,76 (s; 1H); 6,68 (s; 1H); 4,14 (m; 1H); 3,83 (s; 6H); 3,59-3,41 (m; 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 151,4; 150,4; 134,2; 129,7; 119,9; 106,9; 106,1; 56,2; 35,5; 22,6.

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

Conform EP 0 534 859

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

Se adaugă prin picurare și prin agitare la temperatura ambiantă 312 ml de o soluție molară de boran complexat cu THF 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 contact timp de 12 ore; apoi se adaugă 200 ml de etanol și se agită timp de 1 oră. Se adaugă prin picurare 100 ml de HCl eteric 3,3N. Se obține 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)carbamate de etil

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 diclormetan și se lasă timp de o noapte, în timp ce se agită la temperatura ambiantă; apoi se spală cu apă și cu acid clorhidric 1N. Se uscă și solventul este evaporat până la uscare. Se obține 3,2 g de ulei ce corespunde produsului așteptat.

Randament = 80 %

Etapa 3: 3,4-dietoxi-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 30 minute, apoi se hidrolizează cu ajutorul a 0,6 ml de apă și 0,5 ml de soluție de hidroxid de sodiu de 20% și la sfârșit cu 2,3 ml de apă. Sărurile minerale sunt apoi filtrate, clătite

cu THF și apoi filtratul obținut este evaporat până la uscare. Se obține 2,3 g de compusul așteptat.

Randament = 92 %

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

Conform EP 0 534 859

Amina obținută în Exemplul 4 este supusă reacției cu o cantitate echimolară de acid (d) camforsulfonic în etanol. După evaporarea solventului în vid, sarea este recristalizată mai întâi în acetat de etil și apoi în acetonitril până la obținerea enantiomerului țintă cu o puritate optică de peste 99% (evaluată prin HPLC pe coloană Chiralcel® OD).

15 **Exemplul 6: 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-benzazepină-2-onă**

Conform EP 0 534 859

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

20 Un amestec compus din 5,6 g de carbonat de potasiu, 2,2 g de amina sus-menționată 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 în vid, iar precipitatul este prelevat în acetat de etil și apoi extras cu acid clorhidric 3N.

25 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 pe MgSO₄, evaporarea în vid este efectuată pentru a obține 4,5 g de ulei care este purificat pe o coloană de siliciu cu ajutorul unui amestec de diclormetan/metanol (90/10) în calitate de eluant.

Randament = 64 %

30

Exemplul 7: 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

35 5 g de compus obținut în Exemplul 6 în 50 ml de acid acetic glacial sunt hidrogenate într-un aparat Parr sub o presiune de hidrogen de 4,9 bari la temperatura ambiantă timp de 24 de ore în prezența a 1 g de hidroxid de paladiu de 10%. Catalizatorul este filtrat, solventul este evaporat, și apoi precipitatul uscat este prelevat în apă și acetat de etil. Faza organică este uscată pe sulfat de magneziu anhidru, se efectuează concentrarea în vid și apoi precipitatul este purificat pe o coloană de siliciu cu ajutorul unui amestec de diclormetan/metanol (95/5) în calitate de eluant. După recristalizare în acetat de etil, se

40

obține 2 g de compusul așteptat.

Randament = 40 %

p.t. = 101-103°C

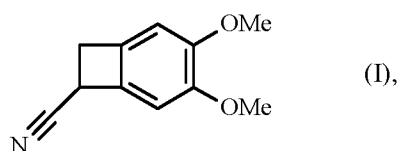
Descrierea se publică în redacția solicitantului

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

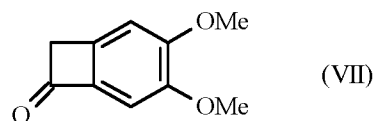
1. EP 534859 A1 1993-03-31
2. WO 2011138625 A1 2011-11-10

(57) Revendicări:

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



caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VII):



este supus acțiunii 1-(izocianometilsulfonil)-4-metilbenzenului (TosMIC) în prezența unei baze într-un solvent organic pentru a obține compusul cu formula (I).

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** cantitatea de 1-(izocianometilsulfonil)-4-metilbenzen utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este cuprinsă între 2 și 5 echivalenți.

3. Procedeu conform revendicării 1 sau 2, **caracterizat prin aceea că** baza utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este selectată dintre *terț*-butilat de potasiu, *terț*-butilat de sodiu, etoxid de potasiu, etoxid de sodiu, metoxid de potasiu și metoxid de sodiu.

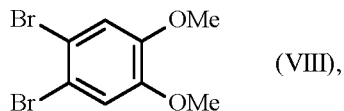
4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** baza utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este *terț*-butilatul de potasiu.

5. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1-4, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este selectat dintre metanol, etanol, izopropanol, *terț*-butanol, tetrahidrofuran, etilenglicol și dimetilsulfoxid sau un amestec din doi solvenți dintre cei menționați mai sus.

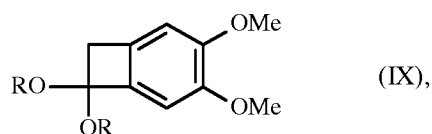
6. Procedeu conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este un amestec de tetrahidrofuran și metanol.

7. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 - 6, **caracterizat prin aceea că** transformarea compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este efectuată la o temperatură cuprinsă între -20°C și 50°C.

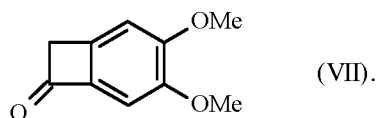
8. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul cu formula (VII) este preparat pornind de la compusul cu formula (VIII):



care este transformat într-un compus cu formula (IX):



unde R reprezintă o grupă alchil (C₁-C₄),
 în prezența unei 1,1-dialcoxietene, unde grupurile alcoxi posedă 1...4 atomi de carbon,
 și a unui compus organometalic într-un solvent organic,
 care este hidrolizat într-un mediu apos acid pentru formarea compusului cu formula (VII):



9. Procedeu conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** 1,1-dialcoxietena utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este 1,1-dietoxietena.

10. Procedeu conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că** cantitatea de 1,1-dietoxietenă utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este cuprinsă între 0,8 și 5 echivalenți.

11. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 8 - 10, **caracterizat prin aceea că** compusul organometalic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este selectat dintre *n*-butillitiu, *s*-butillitiu, *t*-butillitiu, fenillitiu și clorura de izopropilmagneziu.

12. Procedeu conform revendicării 11, **caracterizat prin aceea că** compusul organometalic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este *n*-butillitiu.

13. Procedeu conform revendicării 12, **caracterizat prin aceea că** cantitatea de *n*-butillitiu utilizată pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este cuprinsă între 1 și 3 echivalenți.

14. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 8 - 13, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este selectat dintre toluen, tetrahidrofur, diclorometan și clorbenzen.

15. Procedeu conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea transformării compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (I) este toluen.

16. Procedeu conform oricăreia dintre revendicările 1 - 15, **caracterizat prin aceea că** transformarea compusului cu formula (VIII) în compusul cu formula (IX) este efectuată la o temperatură cuprinsă între -20°C și 30°C .

17. Procedeu de sinteză a ivabradinei, a sărurilor sale acceptabile farmaceutic și a hidraților săi, **caracterizat prin aceea că** compusul cu formula (VII) este transformat în intermediarul cu formula (I) conform procedurii din revendicarea 1, și apoi intermediarul cu formula (I) este transformat în ivabradină.

Șef Secție Examinare:

LEVITCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2014 0048 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.05.17
 (22) Data depozit: 2014.05.08 Raport de documentare internațională: **Nu**
 (71) Solicitant: **LES LABORATOIRES SERVIER, FR**
 (54) **Titlul: Procedeu de sinteză a 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carbonitrilului și aplicarea lui în sinteza ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **C07D 223/16** (2006.01) **C07C 49/755** (2006.01)
C07C 253/00 (2006.01) **C07C 49/593** (2006.01)
C07C 255/47 (2006.01) **C07C 49/623** (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):

Ivabradin ; benzociclobut ; dimetoxibiciclo ;

"Worldwide" (Espacenet): benzocyclobut* AND (tosylmethyl* OR tosmic) ;

benzocyclobut* AND ivabradin* ; dimethoxybicyclo* ;

Alte BD – **PATENTSCOPE:**

Ambercite : AmberCluster, similar to WO2014184501 ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
T	Van Leusen reaction. WikipediA, The Free Encyclopedia. Regăsit în Internet la 201509.14, url: https://en.wikipedia.org/wiki/Van_Leusen_reaction	1-7
A	WO 2010007253 A2 2010-01-21 revendications	1-17
A	Sadana A.K. et al. Cyclobutarenes and Related Compounds. Chem. Rev., 2003, 103, 1539-1602	1-17
A, D, C	WO 2011138625 A1 2011-11-10	1-17

	revendication 1	
A, L	RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE INPI, FR 3005658 A1 2014-01-21	1-17
* 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 2016.09.16		
Examinator JOVMIR Tudor		