

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 août 2012 (23.08.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/110716 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 223/16 (2006.01) C07C 211/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/000055

(22) Date de dépôt international :
13 février 2012 (13.02.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
11.00446 14 février 2011 (14.02.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35, rue de Ver-
dun, 92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PEGLION,
Jean-Louis** [FR/FR]; 5, allée des Bégonias, 78110 Le Ve-
sinet (FR). **DESSINGES, Aimée** [FR/FR]; App. No. 47, 8,
boulevard du Général de Gaulle, 92500 Rueil-Malmaison
(FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SER-
VIER**; 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

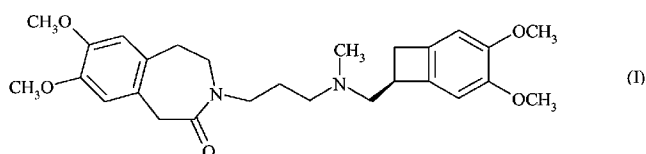
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NOVEL PROCESS FOR SYNTHESIZING IVABRADINE AND ADDITION SALTS THEREOF WITH A PHARMA-
CEUTICALLY ACCEPTABLE ACID

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE
PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE



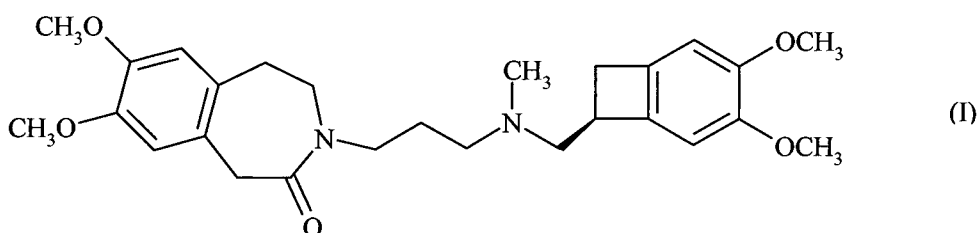
(57) Abstract : Process for synthesizing ivabradine of formula (I) and the addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

(57) Abrégé : Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

WO 2012/110716 A1

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE
ET DE SES SELS D'ADDITION
A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



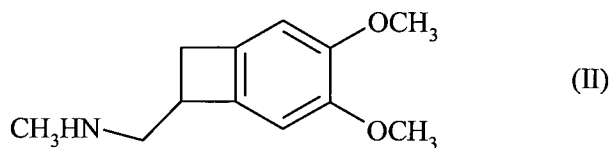
ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

5 de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates.

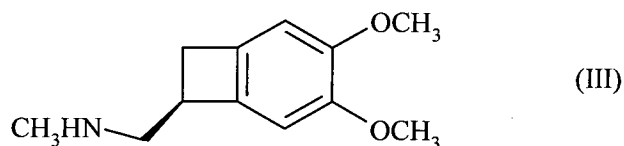
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

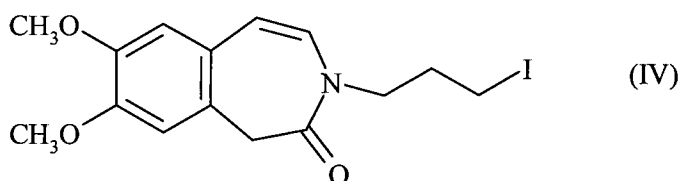
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



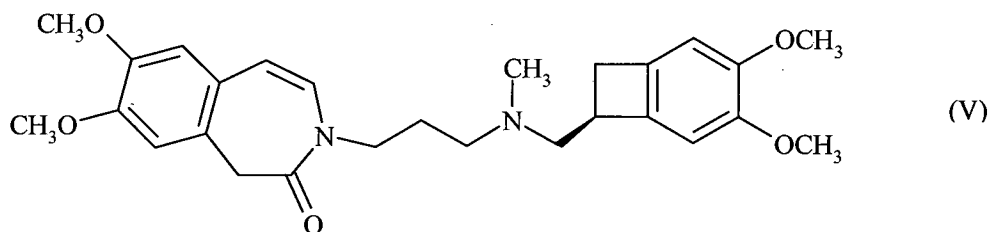
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (III) :



qui est mis en réaction avec le composé de formule (IV) :



pour conduire au composé de formule (V) :

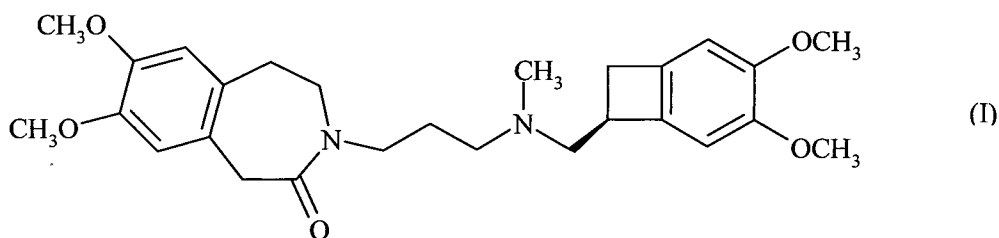


10 dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

L'inconvénient de cette voie de synthèse est de ne conduire à l'ivabradine qu'avec un rendement de 1%.

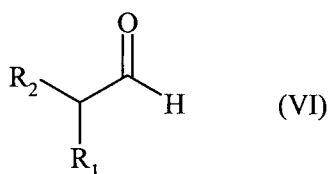
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, conduisant à l'ivabradine avec un bon rendement.

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):



5

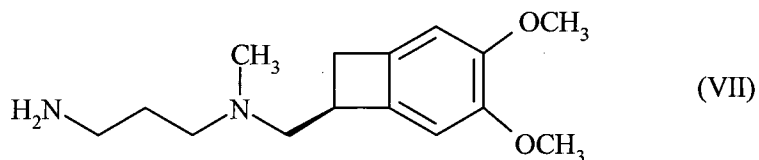
caractérisé en ce que le composé de formule (VI):



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1-C_6) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

10

est soumis à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VII) :

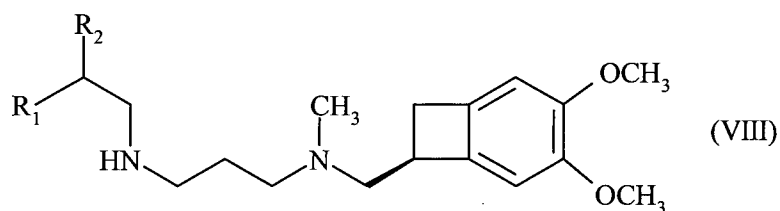


en présence d'un agent de réduction,

dans un solvant organique, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvant(s) organique(s) et d'eau,

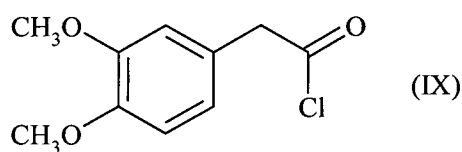
15

pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

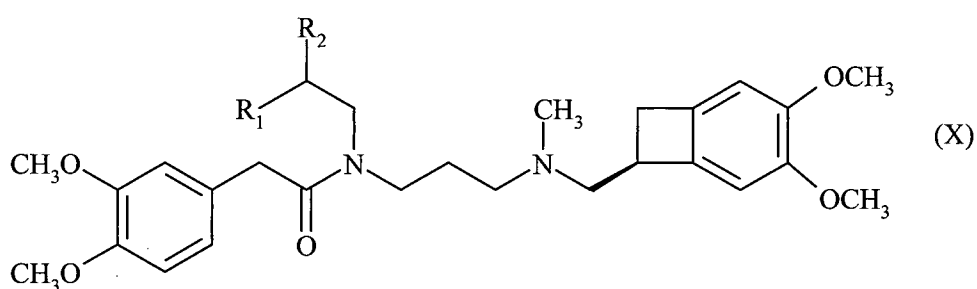
lequel est soumis à une réaction de condensation avec le composé de formule (IX) :



5

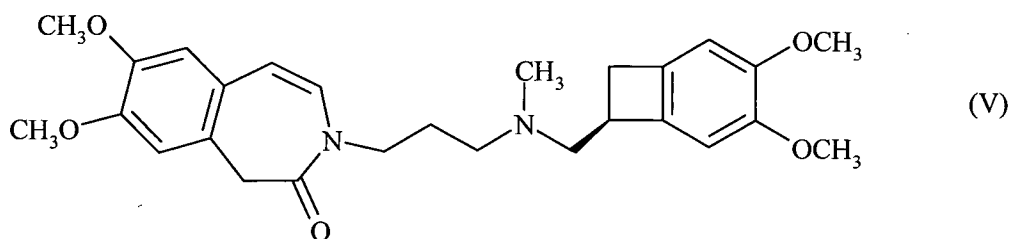
en présence d'une base dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

10 lequel est soumis à une réaction de cyclisation en milieu acide pour conduire au composé de formule (V) :



lequel est soumis à une réaction d'hydrogénation pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

Une liste d'agents de réduction pouvant être utilisés pour effectuer une réaction d'amination réductrice est disponible dans les ouvrages de référence *Comprehensive Organic Transformations* (Richard C. Larock, VCH Publishers 1989, pp 421-425) et *Advanced Organic Chemistry Fourth Edition* (Jerry March, Wiley Interscience 1992, pp 898-900).

Parmi les agents de réduction pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

L'agent de réduction préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est le dihydrogène en présence de palladium sur charbon.

La réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est préférentiellement conduite à une pression de dihydrogène comprise entre 0,5 et 1,5 bar.

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, les acétates, les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le toluène et le xylène.

- 5 Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est constitué par un mélange d'éthanol et d'eau.

La réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0°C et 40°C.

- 10 Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX), on peut citer à titre non limitatif le toluène, le dichlorométhane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le chlorobenzène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le dioxane.

Le solvant organique préférentiellement utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est le dichlorométhane.

- 15 La réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

Parmi les bases qui peuvent être utilisées dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX), on peut citer à titre non limitatif la pyridine, la DMAP et les amines tertiaires, par exemple la triéthylamine, la DIEA, la *N*-méthylpipéridine, la DBU, le DABCO, le DBN et

- 20 la *N*-méthylmorpholine.

La base préférentiellement utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est la triéthylamine.

Parmi les acides pouvant être utilisés pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V), on peut citer à titre non limitatif l'acide sulfurique concentré,

l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique concentré en solution aqueuse, l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique, l'acide bromhydrique concentré en solution dans l'acide acétique et l'acide méthanesulfonique.

5 L'acide préférentiellement utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique.

La réaction de cyclisation en milieu acide du composé de formule (X) en composé de formule (V) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

10 Les composés de formule (VIII) et (X) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Liste des abréviations utilisées :

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBN : 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène

15 DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DIEA : *N,N*-diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

IR : infrarouge

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

20 Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Infra-rouge Bruker, tensor 27, accessoire ATR Golden Gate. Les produits sont déposés purs sur la platine.

EXEMPLE 1 : 2-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}
(méthyl)amino]propyl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

On solubilise, dans 230 mL d'acétone, 5,3g (25,5 mmoles) de 1-[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-*N*-méthylméthanamine et 6,8g (25,5 mmoles) de 2-(3-bromopropyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione. On ajoute à cette solution 13g (95 mmoles, 3,7 éq.) de carbonate de potassium. Le mélange est alors chauffé 24 heures à reflux.

- 5 Après retour à l'ambiante, le carbonate de potassium est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 9,7g de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement = 97%

- 10 IR : $\nu = 2782, 1770, 1704, 1206, 836, 718 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 2 : *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine

On solubilise 9,7g (24,58 mmoles) de dérivé phthalimide de l'étape précédente dans 100 mL d'éthanol. On ajoute 2,7 mL (36,87 mmoles, 1,5 éq.) d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à
15 reflux pendant 4 heures. Après retour à l'ambiante, 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (4N) sont ajoutés, le mélange est agité 1 heure à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est alors évaporé (élimination de l'éthanol). Puis la phase aqueuse est lavée 2 fois à l'éther, amenée pH = 9 par ajout à froid d'une solution d'hydroxyde de sodium concentrée. On extrait 3 fois au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont
20 lavées à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec. On obtient 4,9g de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement = 75%

IR : $\nu = 3366, 3302, 1591 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 3 : *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N'*-(2,2-diméthoxyethyl)-*N*-méthylpropane-1,3-diamine

- 25

On met en solution dans 20 mL d'éthanol 1g (3,7 mmoles) de *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine. On ajoute 520 mg (0,45 mL) d'une solution de glyoxal-1,1-diméthyl acétal à 60% dans l'eau puis 100 mg de Pd/C à 10%. Le milieu réactionnel est hydrogéné à pression atmosphérique et
5 température ambiante pendant 12 heures. On filtre le catalyseur et on évapore à sec le filtrat. On obtient 1,2 g de produit attendu sous la forme d'une huile.

Rendement = 90%

IR : $\nu = 1207, 1508, 834 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 4 : *N*-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-
10 yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-*N*-(2,2-diméthoxyethyl)-2-(3,4-diméthoxyphenyl)acétamide

On prépare une solution de 6,3 g (17,9 mmoles) d'acétal de l'étape précédente dans 80 mL de CH₂Cl₂. On ajoute 5 mL de triéthylamine (35,8 mmoles, 2 éq.) à cette solution qui est alors refroidie à 0°C. On y ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,8 g (17,9 mmoles) de chlorure
15 d'homovératryle dans 40 mL de dichlorométhane. On agite ensuite 3 heures à température ambiante. Le milieu est dilué à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 10g d'une huile qui est purifiée sur 500g de gel de silice (éluant = CH₂Cl₂ / EtOH : 90 / 10). On obtient 8,5 g de produit attendu sous forme d'une huile marron.

20 Rendement = 90%

IR : $\nu = 1627, 1207, 1124, 1071, 1049, 1027 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 5 : 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-
yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

A un mélange de 10 mL d'acide acétique et 10 mL d'acide chlorhydrique concentré on ajoute
25 1 g (1,9 mmole) d'acétal de l'étape précédente à température ambiante. On agite 1 heure à 25°C. La solution est amenée à pH = 9 par addition de glace et d'une solution aqueuse

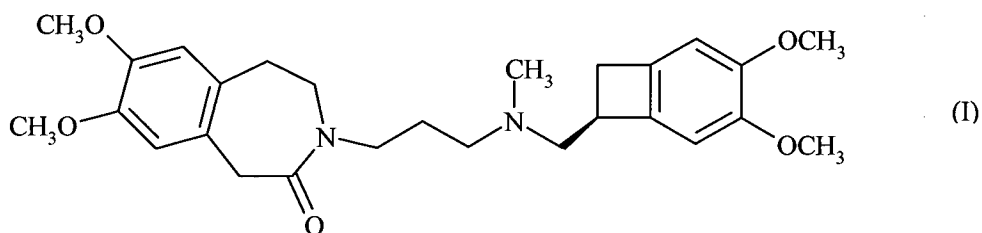
d'hydroxyde de sodium (20%). Le milieu est ensuite extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. On obtient 1 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 40g de silice (colonne Merck™, éluant = CH_2Cl_2 / EtOH : 95 / 5). On obtient 270 mg de produit attendu sous la forme d'une huile de pureté optique supérieure à 99%.

Rendement = 31%

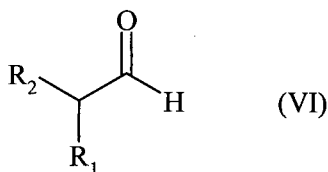
IR : $\nu = 1656, 836, 760 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 6 : 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl](méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one

Le composé du titre est obtenu en reproduisant le stade D de l'exemple 1 du brevet EP 0 534 859 à partir du composé de l'Exemple 5.

REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):**

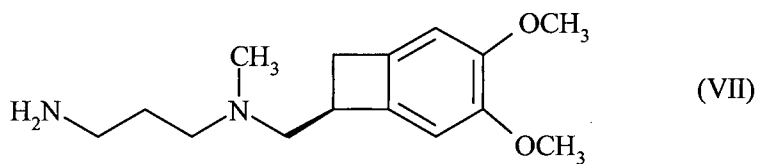
caractérisé en ce que le composé de formule (VI):



5

dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

est soumis à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VII) :

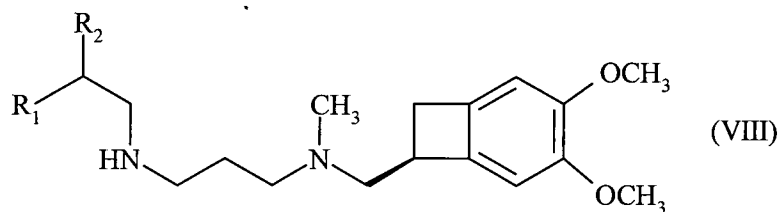


10

en présence d'un agent de réduction,

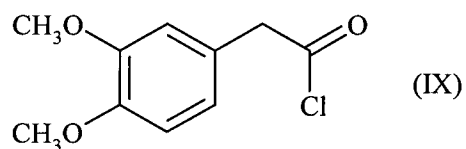
dans un solvant organique, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvant(s) organique(s) et d'eau,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



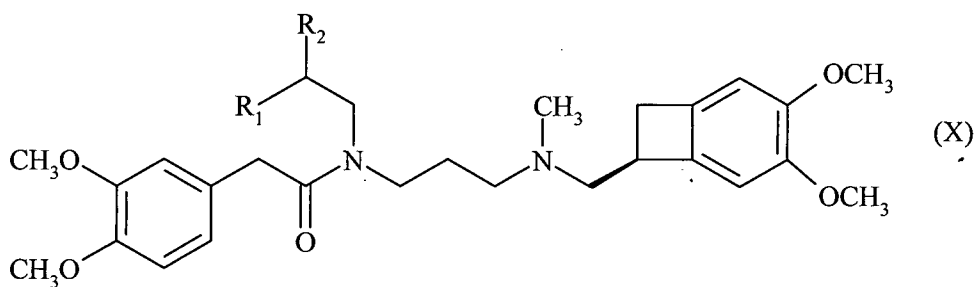
dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de condensation avec le composé de formule (IX) :



5 en présence d'une base dans un solvant organique,

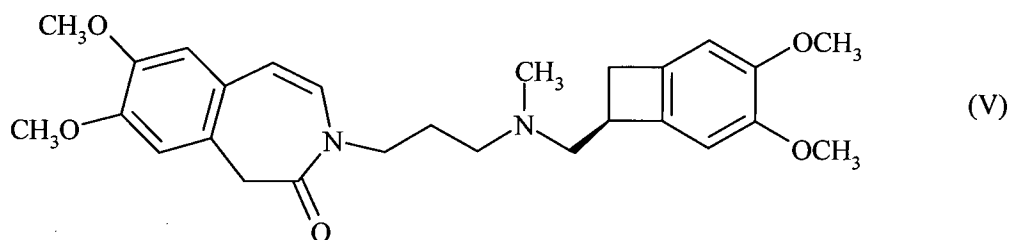
pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de cyclisation en milieu acide pour conduire au composé de

10 formule (V) :



lequel est soumis à une réaction d'hydrogénation pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de réduction utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est choisi parmi le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent de réduction utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est le dihydrogène en présence de palladium sur charbon.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est conduite à une pression de dihydrogène comprise entre 0,5 et 1,5 bar.

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est choisi parmi le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, les acétates et les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le toluène ou le xylène.

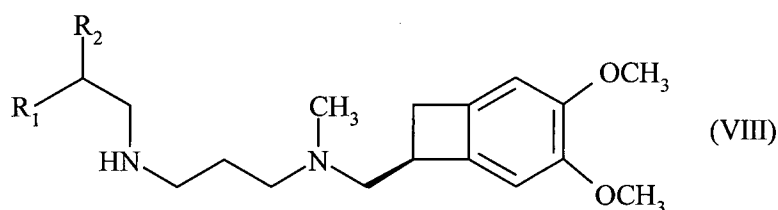
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est constitué par un mélange d'éthanol et d'eau.

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce
5 que le solvant organique utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est choisi parmi le toluène, le dichlorométhane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le chlorobenzène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le dioxane.
9. Procédé de synthèse selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant organique
utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est le
10 dichlorométhane.
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce
que la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est conduite à une
température comprise entre 0 et 40°C.
11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce
15 que la base utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est
choisie parmi la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et une amine tertiaire.
12. Procédé de synthèse selon la revendication 11, caractérisé en ce que la base utilisée dans
la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est la triéthylamine.
13. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce
20 que l'acide utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de
formule (V) est choisi parmi l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique,
l'acide chlorhydrique concentré en solution aqueuse, l'acide chlorhydrique concentré en
solution dans l'acide acétique, l'acide bromhydrique concentré en solution dans l'acide
acétique et l'acide méthanesulfonique.

14. Procédé de synthèse selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'acide utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique.

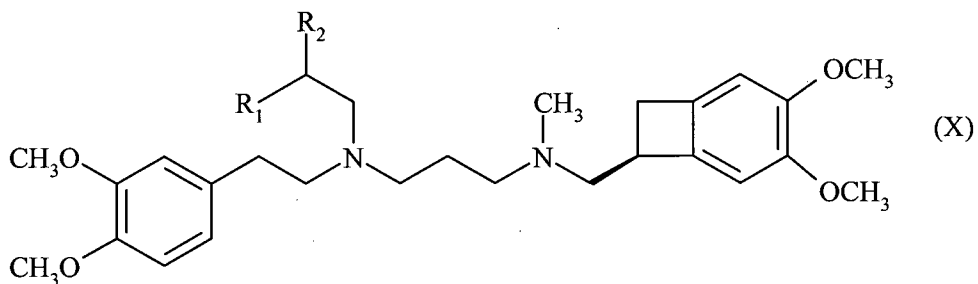
15. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

16. Composé de formule (VIII) :



10 dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C₁-C₆) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

17. Composé de formule (X) :



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis à la revendication 16.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/000055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D223/16 C07C211/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 202 225 A1 (SERVIER LAB [FR]) 30 June 2010 (2010-06-30) claim 1 -----	1-17
A	EP 2 241 553 A1 (SERVIER LAB [FR]) 20 October 2010 (2010-10-20) claim 1 -----	1-17
A	WO 2005/110993 A1 (SERVIER LAB [FR]; LERESTIF JEAN-MICHEL [FR]; LECOUE JEAN-PIERRE [FR];) 24 November 2005 (2005-11-24) claim 1 -----	1-17
A	WO 2010/072409 A1 (KRKA D D NOVO MESTO [SI]; BOSE PROSENJIT [IN]; SIRIPALLI UDAYA BHASKAR) 1 July 2010 (2010-07-01) example 8 claim 1 -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2012

Date of mailing of the international search report

02/05/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/000055

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 2202225	A1	30-06-2010	AR	074845 A1		16-02-2011
			AU	2009245875 A1		08-07-2010
			BR	PI0905147 A2		22-03-2011
			CA	2688815 A1		24-06-2010
			CN	101759643 A		30-06-2010
			EA	200901563 A1		30-06-2010
			EP	2202225 A1		30-06-2010
			FR	2940287 A1		25-06-2010
			JP	2010150259 A		08-07-2010
			KR	20100075413 A		02-07-2010
			MA	31498 B1		01-07-2010
			NZ	582310 A		26-11-2010
			PA	8855501 A1		27-07-2010
			PE	04872010 A1		22-07-2010
			SG	162671 A1		29-07-2010
			TW	201028385 A		01-08-2010
			US	2010160628 A1		24-06-2010
			UY	32311 A		30-06-2010
			WO	2010072930 A1		01-07-2010
			ZA	200909109 A		29-09-2010

EP 2241553	A1	20-10-2010	AR	075978 A1		11-05-2011
			AT	517093 T		15-08-2011
			AU	2010201035 A1		14-10-2010
			BR	PI1000865 A2		17-01-2012
			CA	2697563 A1		30-09-2010
			CN	101851204 A		06-10-2010
			DK	2241553 T3		31-10-2011
			EA	201000398 A1		30-12-2010
			EP	2241553 A1		20-10-2010
			ES	2370150 T3		13-12-2011
			FR	2943668 A1		01-10-2010
			HR	20110683 T1		31-10-2011
			JP	2010241808 A		28-10-2010
			KR	20100109527 A		08-10-2010
			MA	31746 B1		01-10-2010
			NZ	584310 A		26-11-2010
			PE	00982011 A1		02-03-2011
			RS	51920 B		29-02-2012
			SI	2241553 T1		28-10-2011
			TW	201041854 A		01-12-2010
			US	2010249398 A1		30-09-2010
			UY	32499 A		30-09-2010
			WO	2010112705 A1		07-10-2010

WO 2005110993	A1	24-11-2005	AR	047745 A1		15-02-2006
			AT	358123 T		15-04-2007
			AU	2005200861 A1		27-10-2005
			BR	PI0500585 A		16-11-2005
			CA	2496723 A1		13-10-2005
			CN	1683341 A		19-10-2005
			CO	5670092 A1		31-08-2006
			CR	7691 A		23-09-2008
			CR	11780 A		09-12-2010
			DE	602005000765 T2		10-01-2008
			DK	1589005 T3		30-07-2007
			EC	SP055610 A		01-03-2006
			EP	1589005 A1		26-10-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/000055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		ES 2285651 T3	16-11-2007	
		FR 2868777 A1	14-10-2005	
		GE P20074138 B	25-06-2007	
		HK 1080362 A1	20-07-2007	
		HR 20070246 T3	31-08-2007	
		IL 167013 A	31-08-2011	
		JP 4515934 B2	04-08-2010	
		JP 4848449 B2	28-12-2011	
		JP 2005298480 A	27-10-2005	
		JP 2010047578 A	04-03-2010	
		KR 20060042116 A	12-05-2006	
		MA 27600 A1	01-11-2005	
		MX PA05003694 A	24-01-2006	
		NI 200500031 A	25-05-2006	
		NO 329807 B1	20-12-2010	
		NZ 538326 A	25-11-2005	
		OA 12913 A	13-10-2006	
		PT 1589005 E	18-06-2007	
		SG 116575 A1	28-11-2005	
		UA 80834 C2	12-11-2007	
		US 2005228177 A1	13-10-2005	
		US 2007135411 A1	14-06-2007	
		UY 28759 A1	30-12-2005	
		WO 2005110993 A1	24-11-2005	
		ZA 200501466 A	07-09-2005	

WO 2010072409	A1	01-07-2010	CN 102264689 A	30-11-2011
			EP 2367782 A1	28-09-2011
			WO 2010072409	A1 01-07-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000055

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D223/16 C07C211/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 2 202 225 A1 (SERVIER LAB [FR]) 30 juin 2010 (2010-06-30) revendication 1 -----	1-17
A	EP 2 241 553 A1 (SERVIER LAB [FR]) 20 octobre 2010 (2010-10-20) revendication 1 -----	1-17
A	WO 2005/110993 A1 (SERVIER LAB [FR]; LERESTIF JEAN-MICHEL [FR]; LECOUE JEAN-PIERRE [FR];) 24 novembre 2005 (2005-11-24) revendication 1 -----	1-17
A	WO 2010/072409 A1 (KRKA D D NOVO MESTO [SI]; BOSE PROSENJIT [IN]; SIRIPALLI UDAYA BHASKAR) 1 juillet 2010 (2010-07-01) exemple 8 revendication 1 -----	1-17



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 avril 2012

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/05/2012

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000055

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2202225	A1	30-06-2010	AR 074845 A1	16-02-2011
			AU 2009245875 A1	08-07-2010
			BR PI0905147 A2	22-03-2011
			CA 2688815 A1	24-06-2010
			CN 101759643 A	30-06-2010
			EA 200901563 A1	30-06-2010
			EP 2202225 A1	30-06-2010
			FR 2940287 A1	25-06-2010
			JP 2010150259 A	08-07-2010
			KR 20100075413 A	02-07-2010
			MA 31498 B1	01-07-2010
			NZ 582310 A	26-11-2010
			PA 8855501 A1	27-07-2010
			PE 04872010 A1	22-07-2010
			SG 162671 A1	29-07-2010
			TW 201028385 A	01-08-2010
			US 2010160628 A1	24-06-2010
			UY 32311 A	30-06-2010
			WO 2010072930 A1	01-07-2010
			ZA 200909109 A	29-09-2010

EP 2241553	A1	20-10-2010	AR 075978 A1	11-05-2011
			AT 517093 T	15-08-2011
			AU 2010201035 A1	14-10-2010
			BR PI1000865 A2	17-01-2012
			CA 2697563 A1	30-09-2010
			CN 101851204 A	06-10-2010
			DK 2241553 T3	31-10-2011
			EA 201000398 A1	30-12-2010
			EP 2241553 A1	20-10-2010
			ES 2370150 T3	13-12-2011
			FR 2943668 A1	01-10-2010
			HR 20110683 T1	31-10-2011
			JP 2010241808 A	28-10-2010
			KR 20100109527 A	08-10-2010
			MA 31746 B1	01-10-2010
			NZ 584310 A	26-11-2010
			PE 00982011 A1	02-03-2011
			RS 51920 B	29-02-2012
			SI 2241553 T1	28-10-2011
			TW 201041854 A	01-12-2010
			US 2010249398 A1	30-09-2010
			UY 32499 A	30-09-2010
			WO 2010112705 A1	07-10-2010

WO 2005110993	A1	24-11-2005	AR 047745 A1	15-02-2006
			AT 358123 T	15-04-2007
			AU 2005200861 A1	27-10-2005
			BR PI0500585 A	16-11-2005
			CA 2496723 A1	13-10-2005
			CN 1683341 A	19-10-2005
			CO 5670092 A1	31-08-2006
			CR 7691 A	23-09-2008
			CR 11780 A	09-12-2010
			DE 602005000765 T2	10-01-2008
			DK 1589005 T3	30-07-2007
			EC SP055610 A	01-03-2006
			EP 1589005 A1	26-10-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000055

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
		ES 2285651 T3	16-11-2007	
		FR 2868777 A1	14-10-2005	
		GE P20074138 B	25-06-2007	
		HK 1080362 A1	20-07-2007	
		HR 20070246 T3	31-08-2007	
		IL 167013 A	31-08-2011	
		JP 4515934 B2	04-08-2010	
		JP 4848449 B2	28-12-2011	
		JP 2005298480 A	27-10-2005	
		JP 2010047578 A	04-03-2010	
		KR 20060042116 A	12-05-2006	
		MA 27600 A1	01-11-2005	
		MX PA05003694 A	24-01-2006	
		NI 200500031 A	25-05-2006	
		NO 329807 B1	20-12-2010	
		NZ 538326 A	25-11-2005	
		OA 12913 A	13-10-2006	
		PT 1589005 E	18-06-2007	
		SG 116575 A1	28-11-2005	
		UA 80834 C2	12-11-2007	
		US 2005228177 A1	13-10-2005	
		US 2007135411 A1	14-06-2007	
		UY 28759 A1	30-12-2005	
		WO 2005110993 A1	24-11-2005	
		ZA 200501466 A	07-09-2005	

WO 2010072409	A1	01-07-2010	CN 102264689 A	30-11-2011
			EP 2367782 A1	28-09-2011
			WO 2010072409 A1	01-07-2010
