

**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Tecnologia**



**Potencialização para a Política de
Genéricos**

**Daniel Bicalho Hoefle
Flavia Maria Lins Mendes**

Projeto de Final de Curso

**Orientadora:
Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.**

Abril de 2009

POTENCIALIZAÇÃO PARA A POLÍTICA DE GENÉRICOS

Daniel Bicalho Hoefle
Flavia Maria Lins Mendes

Projeto de Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Engenheiro Químico.

Aprovado por:

Prof^a Maria Antonieta P. Gimenes Couto, D.Sc.

Cristina d'Urso de Souza Mendes, M.Sc.

Jorge Lima de Magalhães, M.Sc.

Orientado por:

Prof^a Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Abril de 2009

Hoefle, Daniel Bicalho; Mendes, Flavia Maria Lins

Potencialização para a Política de Genéricos/Daniel Bicalho Hoefle, Flavia Maria Lins Mendes. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2009.

Projeto Final de Curso – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes

1. Genéricos 2. Prospecção 3. Patente 4. Fármacos 5. Projeto Final de Curso (Graduação EQ/UFRJ) 6. Adelaide Maria de Souza Antunes I. Potencialização para a Política de Genéricos.

Dedicatória

Dedicamos este trabalho de final de curso aos nossos amigos, a prof^a Adelaide Antunes e especialmente aos nossos pais pelo apoio e incentivo.

*“Melhor estar preparado para uma oportunidade e
não ter nenhuma do que ter uma e não estar
preparado”*

(Whitney Young Jr)

Agradecimentos

Daniel Bicalho Hoefle,

Agradeço a todos que apostaram em mim, a meus pais, minha irmã e toda a minha família, aos mestres que me ensinaram e perderam tempo comigo, aos amigos e amigas fiéis que não me entendem mas se divertem, e a todos que acreditam que um dia tudo será melhor.

Flavia Maria Lins Mendes,

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais que sempre me deram amor e muita força, acreditando em meu potencial.

A todos os meus amigos e amigas, em especial a Andressa e Priscila, que estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho além dos momentos de muitas risadas.

A Prof^a Dr^a chefe e amiga “Dona Maria” (Adelaide Antunes), pela força, incentivo e compreensão, pois sei que sem ela não teria conseguido atingir este objetivo.

Aos Irmãos que sempre estiveram presentes me auxiliando, direta ou indiretamente, a tomar as decisões corretas.

E a todos aqueles que passaram pela minha vida nesses cinco anos de UFRJ e deixaram uma marca e uma lembrança que ficarão guardadas com carinho.

Resumo do Projeto Final apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para conclusão do curso de Engenharia Química.

Potencialização para a Indústria de Genéricos

Daniel Bicalho Hoefle

Flavia Maria Lins Mendes

Abril, 2009.

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.

A indústria farmacêutica é bastante complexa, uma vez que os medicamentos possuem diversas classes terapêuticas e diferentes formas de apresentação, altos gastos em Pesquisa e Desenvolvimento, marketing e comercialização, além de ter a necessidade em atender a todas as camadas da população. No Brasil, este segmento vem apresentando crescimento acelerado tanto de faturamento quanto de importação, sendo alvo de empresas nacionais e internacionais nos últimos anos. Os incentivos do governo com programas de financiamento para que a indústria farmacêutica brasileira se torne competitiva mundialmente e reduza as importações tem gerado transformações no setor. Uma vertente para alavancar o setor e atender as camadas mais carentes da população são os medicamentos genéricos que vem ganhando espaço e destaque nos laboratórios brasileiros a partir da Lei nº 9.787 de 1999. O medicamento pode ser comercializado como genérico a partir do momento que a sua patente expira nos locais de depósito. Nesse sentido, o presente trabalho apresenta uma proposta de metodologia para a identificação de potenciais futuros genéricos, envolvendo as seguintes etapas: identificação da importação com alto valor, identificação dos medicamentos que terão a primeira patente expirando entre 2008 a 2012, levantamento das rotas de síntese dos princípios ativos em patentes, número de produtores por país dos fármacos, identificação das moléculas chaves (intermediários que aparecem mais de uma vez em diferentes rotas) nas patentes de processo.

Sumário

Introdução	1
1. A Indústria Farmacêutica	5
1.1. Panorama da Indústria Farmacêutica Mundial	7
1.2. Panorama da Indústria Farmacêutica Brasileira	11
2. A Indústria de Genéricos	17
2.1. A Expansão dos Genéricos no Brasil	19
3. Patentes	23
3.1. A Lei de Patentes	23
3.2. Patentes no Setor Farmacêutico	25
3.3. A Patente como Ferramenta de Prospecção Tecnológica	27
4. Metodologia em Oportunidades de “Futuros Genéricos”	29
5. Potencial de Novos Genéricos	32
5.1. TARTARATO DE RIVASTIGMINA	32
5.1.1. Informações Gerais	32
5.1.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais	34
5.1.3. Informações de Mercado	35
5.1.4. Primeira Patente	36
5.1.5. Série Histórica	37
5.1.6. Principais Detentores	38
5.1.7. Patenteamento no Brasil	38
5.1.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves) ..	39
5.2. VALSARTANA	44
5.2.1. Informações Gerais	44
5.2.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais	44
5.2.3. Informações de Mercado	45
5.2.4. Primeira Patente	46
5.2.5. Série Histórica	47
5.2.6. Principais Detentores	47
5.2.7. Patenteamento no Brasil	48
5.2.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves) ..	49
5.3. BISSULFATO DE CLOPIDOGREL	56
5.3.1. Informações Gerais	56
5.3.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais	57
5.3.3. Informações de Mercado	59
5.3.4. Primeira Patente	59
5.3.5. Série Histórica	60
5.3.6. Principais Detentores	61
5.3.7. Patenteamento no Brasil	62
5.3.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves) ..	63
5.4. ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	69
5.4.1. Informações Gerais	69
5.4.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais	70
5.4.3. Informações de Mercado	71
5.4.4. Primeira Patente	71

5.4.5. Série Histórica.....	72
5.4.6. Principais Detentores	72
5.4.7. Patenteamento no Brasil	73
5.4.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves)..	73
Conclusão.....	78
Referências Bibliográficas	80

Introdução

Este projeto tem como foco prospectar intermediários (comuns em diferentes rotas de síntese internacionalmente) para produção de futuros medicamentos genéricos

As inovações tecnológicas, tanto incrementais como radicais, vem continuamente alterando a base de competição e de concorrência no mercado internacional. O conhecimento das tendências do direcionamento tecnológico e das trajetórias das tecnologias que atualmente representam o design dominante da indústria pode gerar uma grande capacitação na previsão de possíveis rupturas, provocadas pela inovação tecnológica, no processo de desenvolvimento da técnica. Esta capacidade pode se converter numa enorme vantagem competitiva para a empresa que a possui.

O mercado farmacêutico pode ser descrito como um complexo e sujeito a peculiaridades de políticas públicas e industriais de cada país. Os produtos desta indústria são distribuídos por classes terapêuticas e em grande variedade de apresentação ao consumidor final (JACOBZONE, 2000 *apud* MAGALHÃES, 2007).

As atividades inovadoras de produção e de comercialização dos medicamentos envolvem direta e indiretamente um grande numero de atores. Com efeito, a competição do setor farmacêutico não pode ser vista somente examinando uma empresa individualmente, mas sim um vasto conjunto de organizações, infra-estrutura e políticas que influenciam as ações das empresas e, sobretudo, as interações dinâmicas entre os atores. (GAMBARDELLA *et alii*, 2001).

O reconhecimento da gravidade dos problemas saúde pública, vividos por muitos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos é ratificado no acordo TRIPS¹ (*trade-related aspects of intellectual property rights*) e não pode nem deve

¹ Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio que representa uma tentativa de regular e proteger diferentes bens imateriais no mundo. Este Acordo possui dois mecanismos básicos contra as infrações à propriedade intelectual: a elevação do nível de proteção em todos os Estados membros e a garantia da observação dos direitos de propriedade intelectual. O Acordo estabelece princípios básicos, quanto a existência, abrangência e exercício dos direitos de propriedade intelectual.–Fonte: site INPI acesso em 6 de abril de 2009.

impedir medidas para proteção da saúde pública, podendo e devendo ser interpretado e implementado de maneira a apoiar cada país membro da Organização Mundial do Comércio (OMC) o direito de zelar pela saúde humana e, particularmente, promover acesso de medicamentos para todos. (OMC, 2001).

No caso dos medicamentos, a questão é particularmente delicada, porquanto os laboratórios alegam que os custos com pesquisa e desenvolvimento de novas drogas e fármacos demanda tempo e consome recursos vultosos, só possíveis de serem compensados mediante a exploração comercial e o pagamento de *royalties* pelos licenciados. (QUEIROZ, 2007).

Com a abertura comercial, na década de 90, a produção brasileira no setor de fármacos foi extremamente reduzida. A grande maioria das empresas de química fina encerrou a sua produção no Brasil, concentrando-a, em outros países. Aproximadamente 1459 produtos tiveram sua produção paralisada ou projetos que deixaram de serem implementados na indústria química, sendo a maior parte deles na área de química fina, fármacos (517 produtos) e seus intermediários (318 produtos) (ABIQUIF, 2009).

Desta forma, o Brasil tem grande dependência externa das matérias-primas e intermediários. Vale ressaltar, que dos capítulos da Nomenclatura Comum Mercosul (NCM) referentes à indústria química, os capítulos 29 – Produtos Químicos Orgânicos (que inclui os intermediários e os princípios ativos, ou seja, os fármacos) e 30 – Produtos Farmacêuticos, vêm apresentando maior percentual de crescimento das importações em relação aos demais capítulos da indústria química.

Todavia, a situação social do país e a má distribuição de renda, são refletidas neste mercado, visto que mais de metade dos medicamentos consumidos são adquiridos por 15% da população brasileira (pessoas que ganham mais de 4 salários mínimos). O desequilíbrio é reforçado por mais da metade da população que ganha menos de 2 salários mínimos e consome apenas 16% dos medicamentos vendidos no país (FEBRAFARMA, 2009).

Neste contexto, o governo foi levado a adotar ações corretivas e estratégicas, tendo em vista o impacto social e econômico desse segmento industrial, fundamental para saúde humana.

Os medicamentos genéricos constituem uma frente que deve ser continuamente expandida para dinamizar o mercado de medicamentos, facilitando o acesso para as camadas mais desfavorecidas da população e incrementando a competitividade do setor produtivo.

Os genéricos podem ajudar a saúde pública e tem adquirido uma dimensão cada vez mais familiar e importante nas políticas de saúde na América Latina, bem como globalmente. De acordo com os termos usados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), drogas genéricas ou de “múltiplas-fontes” são cópias caracterizadas por duas qualidades que as definem: são “farmaceuticamente equivalentes” ao original e entram em circulação quando a patente original expira, ou é modificada de maneira que a droga possa ser manufaturada e comercializada por outros laboratórios que não o proprietário original da patente (HOMEDES e UGALDE, 2005).

A motivação deste trabalho é a inserção dos autores no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR), que é um desdobramento do Instituto do Milênio Inovação e Desenvolvimento em Fármacos e Medicamentos (IM-INO FAR) do ambos financiados pelo Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT) em conjunto com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que gerou um primeiro trabalho “Tendências e Oportunidades na Cadeia de Fármacos e Medicamentos Genéricos Para o Brasil”.

O objetivo deste trabalho de final de curso de Engenharia Química é propor uma metodologia para a identificar a potencialização de novos genéricos no Brasil. Para tal este projeto é composto de cinco capítulos além da introdução, das considerações finais, da referência bibliográfica e dos anexos A e B².

O capítulo 1 traça um breve panorama da indústria farmacêutica no âmbito nacional e mundial.

² Os anexos A e B estão em meio digital

O capítulo 2 discorre brevemente sobre a indústria de genéricos e sua expansão no Brasil.

O capítulo 3 introduz a importância da patente, o patenteamento no Brasil, as patentes no setor farmacêutico e a patente como ferramenta de prospecção tecnológica.

O capítulo 4 apresenta uma proposta de metodologia que visa a identificação de oportunidades em genéricos.

No capítulo 5 os medicamentos genéricos identificados como possíveis oportunidades para investimentos são apresentados, bem como suas características, produtores mundiais, mercado nacional, patenteamento, rotas e moléculas chaves.

1. A Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica compreende principalmente os fármacos (princípios ativos) e os medicamentos.

O setor farmoquímico tem por objetivo, em primeiro passo, transformar intermediários químicos e extratos vegetais, animais e celulares em princípios ativos para medicamentos, também denominados de fármacos, os quais são formulados em medicamentos finais pelo setor farmacêutico para tratamento e prevenção de doenças em seres humanos.

Segundo Scivoletto, 2004, as inovações farmacêuticas podem ser descritas historicamente através de gerações:

➤ Primeira geração de medicamentos (1820-1880): com foco no isolamento e purificação de princípios ativos de plantas como a morfina, quinina, colchicina, codeína, atropina, digitalina, cocaína, além da síntese de compostos orgânicos simples como éter, clorofórmio, iodofórmio e fenol.

➤ Segunda geração de medicamentos (1880-1930): com ênfase na química orgânica, farmacologia, fisiologia, bacteriologia e quimioterapia em animais. São exemplos de estudos os analgésicos e antitérmicos como a fenazona, acetanilida e o ácido salicílico, as vacinas e soros, os antiportozoários para a sífilis, leishmania, malária entre outros, os anestésicos locais como a ortocaína, além da insulina e da efedrina (derivado sintético da anfetamina e utilizada para emagrecimento).

➤ Terceira geração de medicamentos (1930-1960): produtos decorrentes de estudos da química orgânica, química de produtos naturais, métodos de espectroscopia e desenvolvimento de screening. Os destaques são as vitaminas, os hormônios sexuais, as sulfonamidas, os anti-histamínicos; os antibióticos como a penicilina, e os corticóides como a cortisona.

➤ Quarta geração de medicamentos (1960-1980): Voltados para as chamadas ciências da vida, como os anti-hipertensivos, medicamentos com ação no sistema nervoso central, tais como tranqüilizantes, antidepressivos e ansiolíticos; antibióticos semi-sintéticos e os contraceptivos.

➤ Quinta geração de medicamentos (1980-atual): com destaque para os oriundos da biotecnologia. As inovações envolvem medicamentos voltados para os problemas cardiovasculares, o sistema nervoso central, problemas gástricos, antivirais, e biotecnologia propriamente ditam como insulina humana e somatropina.

O segmento de fármacos e medicamentos é caracterizado pelo intensivo investimento em pesquisa e desenvolvimento e marketing. Sua atuação, segundo Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (Cepal) pode ser dividida em quatro estágios:

- 1º - Pesquisa e Desenvolvimento de novos princípios ativos farmacêuticos,
- 2º - Produção em escala dos princípios ativos farmacêuticos
- 3º - Produção dos medicamentos
- 4º - Inserção dos medicamentos no mercado

As grandes multinacionais da indústria farmacêutica operam nos quatro estágios e estão distribuídas pelos mais diversos países, de acordo com a infraestrutura existente e com suas estratégias globais (Frenkel, 2002).

No Brasil, a maioria das subsidiárias das multinacionais opera no terceiro e no quarto estágios e algumas no segundo. Programas nacionais como o Programa de Desenvolvimento Tecnológico Industrial (PDTI) financiado pelo Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT) em conjunto com a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), o Instituto do Milênio Inovação e Desenvolvimento em Fármacos e Medicamentos (IM-INOVAR) e o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INOVAR), ambos financiados pelo Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT) em conjunto com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) vêm tentando incentivar parte do primeiro estágio no Brasil.

Um dos grandes programas de incentivo para a produção nacional de medicamentos foi o Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica (PROFARMA) lançado em 2004. Este programa foi financiado pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e devido aos excelentes resultados obtidos foi relançado em 2007 com o nome PROFARMA II.

Estes programas são linhas de créditos destinadas a financiar propostas de investimentos do setor farmacêutico, cujos objetivos são:

- Gerar investimentos no país de empresas da cadeia produtiva farmacêutica, incluindo intermediários químicos e extratos vegetais, farmoquímicos e medicamentos, visando incentivar o aumento de forma competitiva, da produção de medicamentos e seus insumos no país
- Apoiar os investimentos das empresas para adequação às exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), colaborando para a melhoria da saúde e da qualidade de vida da população brasileira
- Estimular a realização de atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação no país
- Fortalecer a posição da empresa nacional nos aspectos econômico, financeiro, comercial e tecnológico.

Assim, os laboratórios oficiais contam com linhas de financiamento para investir em inovação. Segundo o chefe de departamento de produtos intermediários químicos e farmacêuticos do BNDES, Pedro Palmeira, em entrevista para o jornal Valor Econômico em 7 de abril de 2009, o BNDES pode participar com pelo menos 10% do capital para a melhoria da gestão dos laboratórios farmacêuticos nacionais.

Através destes programas do governo a indústria farmacêutica brasileira pode evoluir para que possa ser competitiva no cenário mundial.

1.1. Panorama da Indústria Farmacêutica Mundial

A indústria farmacêutica é intensiva em capital e pesquisas. Esta tem se destacado como uma das mais inovadoras entre os setores produtivos, com empresas multinacionais de grande porte capazes de estimular e incorporar aos seus produtos os principais avanços de ponta, ocorridos nas ciências biomédicas, biológicas e químicas.

A trajetória tecnológica do setor é alavancada pelas oportunidades como o crescente conhecimento dos mecanismos das doenças a nível molecular e o surgimento de novas rotas biotecnológicas.

Segundo estudo (Magalhães *et alli*, 2003) do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), a concorrência entre os grandes laboratórios multinacionais intensificou-se na década de 1990. Entre os fatores que contribuíram para o expressivo crescimento da indústria farmacêutica, podem ser destacados os custos crescentes de pesquisa, desenvolvimento e inovação de novos medicamentos, o avanço dos medicamentos genéricos nos principais mercados mundiais e a ampliação dos mecanismos públicos e privados de regulação da indústria farmacêutica, destinados a reduzir os seus custos com a aquisição de medicamentos.

Ainda segundo Magalhães *et alli* (2003), o acirramento da concorrência mundial determinou novas estratégias de crescimento dos grandes laboratórios multinacionais, o que afetou o volume e a localização dos investimentos em expansão, assim como as decisões sobre operações de fusões e aquisições. Essas operações, em especial, foram utilizadas para a manutenção ou para a ampliação da posição competitiva dos grandes laboratórios multinacionais na indústria farmacêutica global. As tendências recentes do investimento e das reestruturações societárias na indústria farmacêutica global têm efeito direto na estrutura e na dinâmica da indústria nacional, uma vez que as empresas estrangeiras têm posição dominante no mercado doméstico.

Apesar de menos intenso do que nos anos 90, movimento de fusões e aquisições na indústria farmacêutica continua acontecendo. Para exemplificar, pode-se citar o caso a fusão do grupo francês Sanofi-Synthélabo com a Aventis Pharma, que resultou, naquela época, no surgimento do terceiro maior laboratório farmacêutico do mundo e primeiro na Europa, o Sanofi-Aventis; e mais recentemente, a fusão dos laboratórios americanos Merck e Schering-Plough mesmo perante a crise econômica mundial. A formação de empresas maiores, por meio de compra de um laboratório por outro ou através da troca de ações, tem como principal motivador a busca contínua pelo desenvolvimento de novas drogas.

A indústria farmacêutica mundial é composta por mais de 10 mil empresas, de acordo com o Intercontinental Medical Statistics (IMS Health), tendo uma

grande concentração de mercados em um número reduzido de fabricantes, pois apenas 100 empresas controlam a oferta de cerca de 90% dos produtos farmacêuticos destinados ao consumo humano. A Tabela 1 mostra as 10 maiores empresas da indústria farmacêutica em 2007, em termos da participação em vendas.

Laboratório	Vendas em 2007
Pfizer-Wyeth (EUA)	US\$ 75 Bilhões
Merck & Co.- Schering-Plough (EUA/Alemanha)	US\$ 47 Bilhões
Hoffmann-La Roche (Suíça)	US\$ 43,10 Bilhões
Novartis (Suíça)	US\$ 41,5 Bilhões
Sanofi-Aventis (França)	US\$ 34,9 Bilhões
GlaxoSmithKline (Reino Unido)	US\$ 33,6 Bilhões
AstraZeneca (Reino Unido)	US\$ 31,6 Bilhões
Abott (EUA)	US\$ 29,5 Bilhões
Johnson & Johnson (EUA)	US\$ 24,6 Bilhões
Bristol-Myers-Squibb (EUA)	US\$ 20,6 Bilhões

Tabela 1: Ranking das maiores empresas mundiais. Fonte: Elaboração própria com dados do IMS Health, 2007

Em 2006, a indústria apresentava vendas totais anuais da ordem de US\$608 bilhões conforme pode ser visto na Tabela 2, que discrimina este montante por região. Este mercado é fortemente concentrado nos países da tríade, sendo que os mesmos respondem por cerca de 87% do total mundial. Destes, os Estados Unidos é o principal mercado tanto produtor como consumidor com cerca de 33% do total, seguido do Japão com cerca de 9% e da Alemanha com 5% (Febrarma, 2006).

Região/país	Percentual (%)	Valor
--------------------	-----------------------	--------------

América do Norte	47,7	US\$ 289,9 Bilhões
Europa	29,9	US\$ 181,8 Bilhões
Japão	9,3	US\$ 56,7 Bilhões
Ásia, África e Austrália	8,6	US\$ 52 Bilhões
América Latina	4,5	US\$ 27,5 Bilhões
TOTAL	100	US\$ 607,9 Bilhões

Tabela 2: Vendas Globais da Indústria Farmacêutica por Região. Fonte: Parexel's, 2007

O investimento em pesquisa dá dinamismo ao setor e faz com que se mantenha um fluxo contínuo de lançamento de novos produtos que, patenteados, são vendidos para garantir maiores ganhos, em função do maior valor agregado.

Aparentemente, as empresas líderes do setor farmacêutico estão buscando cada vez mais aumentar a sua participação no mercado através de suas estratégias. Em primeiro lugar, como é característica da indústria farmacêutica, a liderança do mercado exige o lançamento de produtos inovadores, de preferência apoiados em patentes. Além disso, é necessário realizar grandes gastos de Pesquisa e Desenvolvimento, mas também em marketing para que as empresas líderes possam sustentar a competição com seus rivais em termos de vendas. Desta forma, as corporações farmacêuticas procuram lançar produtos que garantam a liderança definitiva de suas marcas. Estes lançamentos procurariam assegurar aos proprietários destas marcas:

- Alcançar US\$ 1 bilhão em vendas anuais antes dos dois anos após o lançamento garantindo o faturamento de vários bilhões de dólares.
- Ser comercializado num grande grupo de países num período inicial de dois anos.
- Ser apoiado por investimentos em torno da marca, no mínimo proporcional ao que gastam os seus principais rivais.

Isso significaria algo em torno de US\$ 450 milhões a um milhão de dólares nos primeiro dois anos de lançamento, sendo que os gastos no pré-lançamento, mais o custo do desenvolvimento representaram 25% deste total. Apesar disso, o risco comercial associado aos lançamentos é bastante significativo, o que sugere

que só as grandes empresas podem participar. Em segundo lugar, e à medida que as patentes vão se aproximando do seu prazo limite, os proprietários das marcas passam a atuar também no mercado de produtos genéricos.

Outra estratégia importante das empresas foi a transnacionalização de suas atividades por meio da construção de fábricas localizadas em países com mercados consumidores relevantes. Entretanto, a produção e o consumo de medicamentos mantiveram-se concentrados nos países desenvolvidos com destaque para o mercado americano.

1.2. Panorama da Indústria Farmacêutica Brasileira

A indústria farmacêutica brasileira vem sendo desenvolvida há várias décadas, principalmente a partir dos anos 40, quando empresas multinacionais penetraram no mercado, deslocando as então existentes pequenas empresas familiares. Desde então, observa-se, em níveis diferenciados de desenvolvimento, a produção gradativamente crescente de fármacos e de medicamentos.

A indústria de medicamentos no Brasil, já nos anos 60, apresentava-se como consolidada, com condições de atender à maior parte da demanda interna, com base na importação de fármacos. A expansão dessa indústria no Brasil foi em boa parte resultante da entrada no mercado nacional de empresas líderes a nível mundial, formando-se aqui em consequência uma estrutura produtiva oligopolizada, a exemplo do que se observa nos países desenvolvidos. Nos anos 80 a crise da economia e o controle de preços exercitado pelo Governo Federal levaram à retirada de algumas empresas estrangeiras e à redução de investimentos no setor.

Como resultado, consolidou-se no país, principalmente, a produção de medicamentos, ficando a de fármacos em escala menor e sendo sua demanda atendida em sua maior parte por importações, especialmente a partir dos anos 90 com a abertura da economia (LIMA, 2005).

Com os incentivos do governo, o panorama da indústria vem sofrendo mudanças. Em 2000 das dez maiores empresas farmacêuticas brasileiras apenas uma era de origem nacional, a Aché com 5,74% da participação no mercado, o

que demonstrava a forte dominância das empresas líderes mundiais do setor no mercado interno nacional.

Uma proposta para avolumar e agilizar os processos de pesquisa e desenvolvimento e comercialização no Brasil esta relacionada com os elementos de sua nova política industrial para o país apresentada em 2003 pelo presidente Luiz Inácio Lula da Silva. Entre seus objetivos principais está a expansão das exportações, ampliando a participação do Brasil no comércio internacional principalmente de: bens de capital, software, semicondutores, fármacos e medicamentos e tecnologias portadoras de futuro como biotecnologia, nanotecnologia e biomassa. Tais áreas apresentam, segundo o governo, um dinamismo crescente e sustentável, sendo responsáveis por parcelas expressivas dos investimentos internacionais em pesquisa e desenvolvimento.

Já em 2006, de acordo com o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), os laboratórios farmacêuticos nacionais eram responsáveis por 20,82% do *Market share* no Brasil representado por cinco das 15 maiores empresas. A Tabela 3 apresenta o ranking das 15 maiores empresas farmacêuticas no Brasil em 2006, a sua participação no mercado e a origem do capital.

Ranking	Empresa	Participação no Mercado	Origem do
----------------	----------------	--------------------------------	------------------

		(%) em 2006	Capital
1	Aché	6,94	Nacional
2	Sanofi-Aventis	6,81	Francesa
3	EMS Sigma Pharma	5,10	Nacional
4	Pfizer	4,97	Americana
5	Novartis	4,77	Suíça
6	Medley	3,70	Nacional
7	Boehringer Ing	2,94	Alemã
8	Schering Plough	2,91	Americana
9	Eurofarma	2,77	Nacional
10	Schering do Brasil	2,74	Alemã
11	Altana Pharma Ltda	2,55	Alemã
12	Janssen Cilag	2,48	Americana
13	Roche	2,45	Suíça
14	Bayer	2,37	Alemã
15	D M Ind Ftca	2,31	Nacional

Tabela 3: Principais empresas Farmacêuticas no Brasil em 2006. Fonte: MDIC, 2006.

Destaca-se a evolução da que a Ache passou de 5,74% da participação no mercado brasileiro em 2000 para 6,94% em 2006, esta evolução seria na ordem de US\$750 milhões.

A indústria farmacêutica no Brasil tem diante de si um mercado importante em termos de faturamento, estando entre os 10 maiores do mundo com vendas acima de US\$ 14 bilhões em 2008, um crescimento de 20,5% em relação ao ano anterior.

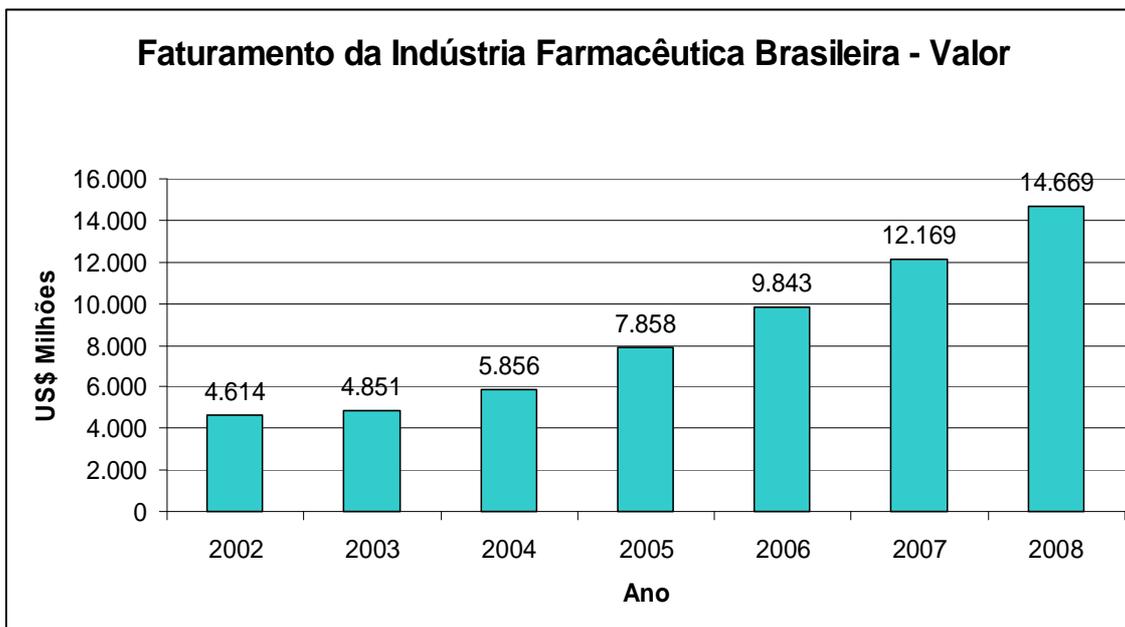


Gráfico 1: Faturamento da Indústria Farmacêutica Brasileira – Valor. Fonte: Elaboração própria com dados do Pró Genéricos

O Gráfico 2 apresenta os resultados das unidades vendidas³ no varejo no setor farmacêutico brasileiro dos últimos 5 anos. Nota-se no período em análise que houve pouca variação nas quantidades vendidas, apesar uma relativa constante evolução no valor das vendas apresentado no Gráfico 1. Isso pode ser explicado pelo reajuste de preços do que à demanda e a variação da inflação e da taxa cambial do período.

³ Excluindo as compras governamentais do SUS.

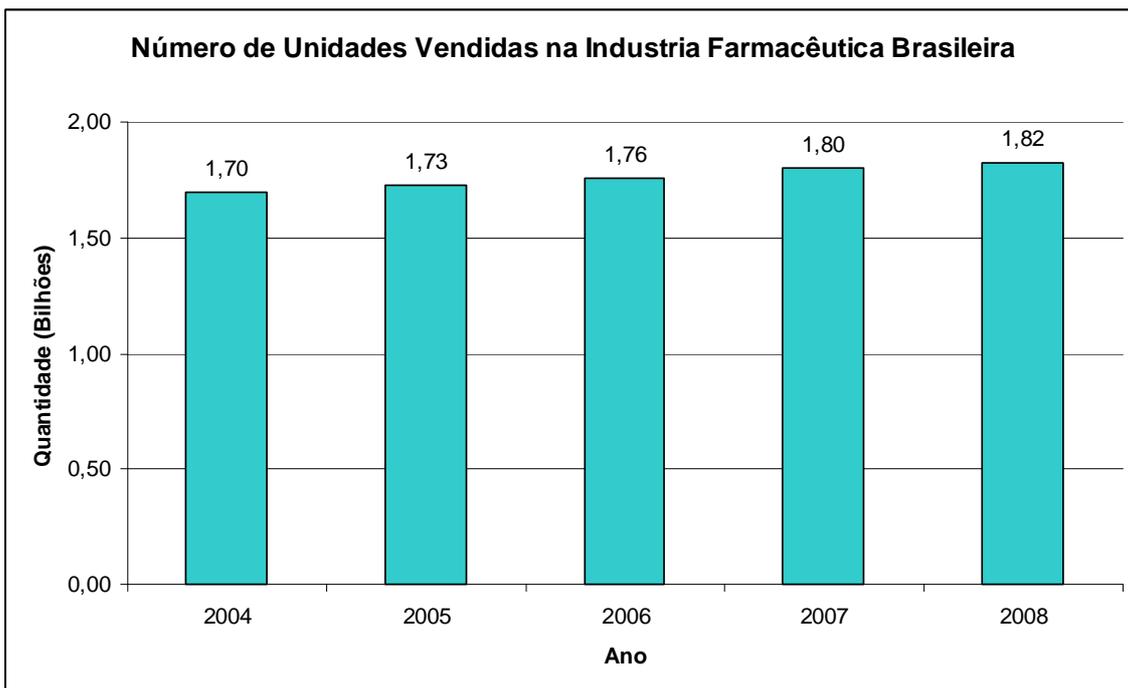


Gráfico 2: Vendas de medicamentos no varejo no Brasil. Fonte: elaboração Própria com dados da Febrafarma

Os medicamentos podem ser classificados segundo as normas sanitárias às quais estão sujeitos. Atualmente, a legislação brasileira permite a existência de três classes de medicamentos submetidas a normas específicas, conforme apresentado a seguir:

➤ Medicamento de Referência: produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. Na maioria das vezes, encontra-se há bastante tempo no mercado e possui marca comercial conhecida;

➤ Medicamento Similar: aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma

do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

➤ Genérico: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade que o medicamento de referência, comprovadas por testes de bioequivalência⁴, e designado pela Denominação Comum Brasileira ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional.

Vale destacar que foi determinado que a embalagem dos medicamentos genéricos teria uma tarja amarela com a letra “G” para identificá-los. (ANVISA, 2009).

⁴ consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio (s) ativo (s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental

2. A Indústria de Genéricos

Os genéricos surgiram na década de 60 nos Estados Unidos e são mais baratos que os inovadores por isso tem um papel importante no controle e diminuição dos preços dos medicamentos. Os preços mais baixos se devem a economia com o desenvolvimento e testes clínicos, pois esses investimentos já foram realizados pela empresa detentora do medicamento inovador. A política de medicamentos genérico no Brasil se iniciou em 1999.

Os medicamentos podem virar genéricos quando a patente do medicamento referência expira, surgindo assim uma nova competição, onde normalmente pouca ou nenhuma propaganda é feita. A extensão pela qual os medicamentos genéricos são substitutos dos medicamentos de marca originais e seus impactos sobre os preços variam de país para país. Os medicamentos genéricos são disponíveis a preços acessíveis aos pacientes e profissionais da saúde após a expiração do tempo de proteção da primeira patente. Como resultado, mais pacientes podem ser tratados ou a economia pode ser destinada a outras terapias. Além da competitividade de preço, a introdução de medicamentos genéricos também estimula o desenvolvimento de inovações medicinais.

Os medicamentos genéricos contêm substâncias cuja segurança e eficácia são bem estabelecidas, por isso, novos testes clínicos normalmente não são requeridos para a aprovação. Esse aspecto é devido a questões éticas de não repetir testes desnecessários em animais e humanos.

Medicamentos genéricos são obrigados a provar a bioequivalência para com o produto referência que significa a demonstração de que uma mesma dose de ambos levará a um mesmo comportamento no organismo. Ademais, os genéricos precisam se enquadrar nos mesmos padrões de qualidade que os produtos de referência (EGA, 2006).

A US Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos considera os produtos farmacêuticos como sendo terapeuticamente equivalentes se o mesmo apresentar a mesma quantidade de princípio ativo na mesma forma de dose e administrado na mesma rotina. Ao mesmo tempo, as drogas devem fazer jus aos padrões registrados de pureza, força, identidade e qualidade determinados

pela Pharmacopeia dos EUA. A bioequivalência se estabelece quando há ausência de diferenças significativas na taxa e na extensão em que o princípio ativo ou substâncias ativas são avaliadas no local de ação ao ser administrada sob na mesma dose molar sob condições similares em testes *in vitro*. Se a bioequivalência for constatada, os produtos terão o mesmo efeito clínico e perfil de segurança, sendo consideradas terapeuticamente equivalentes e intercambiáveis. A agência considera que os produtos podem diferir em aspectos menores como cor, preservativos, excipiente e rótulo (HOLOVAC, 2004).

Embora, a maioria dos produtos genéricos disponíveis atualmente pode ser considerada terapeuticamente equivalente aos produtos de marca correspondentes, várias características farmacêuticas que já foram identificadas como fonte de problemas na avaliação da bioequivalência, por exemplo, insolubilidade relativa em água, abrangência terapêutica restrita e cinética não-linear. A prática clínica também revela que para determinadas classes de fármacos as questões de bioequivalência requerem alguma cautela na substituição por genéricos, como agentes cardiovasculares, agentes anti-convulsantes, agentes psicotrópicos, fármacos antiinflamatórios não-esteróides e levotroxina sódica. Ademais, em diversas classes terapêuticas, existem sérios riscos potenciais na substituição por genéricos: formulações de liberação controlada, anticoncepcionais orais de baixa dose e outras terapias hormonais e inibidores da bomba de próton (MEREDITH, 2003).

Já a União Européia estabelece uma legislação mais rigorosa para os biofármacos com a primeira patente expirada: os medicamentos biosimilares. Estes medicamentos são submetidos a avaliação científica e devem demonstrar segurança e eficácia quanto aos produtos de referência. Os problemas de imunogenicidade são abordados com programas pré-clínicos e clínicos que precedem a aprovação, e depois é requerida a farmacovigilância e estudos de segurança (EGA, 2006).

A tendência mundial é que cada vez mais aumente a concorrência pelos medicamentos genéricos devido ao fato de que nos países desenvolvidos o consumo de medicamentos e de serviços de saúde tem crescido a taxas elevadas,

devido principalmente ao envelhecimento da população, do aumento das doenças crônicas e da disseminação de novas e custosas tecnologias médicas.

2.1. A Expansão dos Genéricos no Brasil

O segmento dos genéricos vem transformando o setor farmacêutico. A criação deste segmento no Brasil se deu a partir da Lei nº 9.787 de 1999. Os primeiros genéricos foram aprovados para serem comercializados em fevereiro de 2000. Até então, existiam no país os remédios similares, que possuíam a mesma substância química do medicamento inovador e eram vendidos com marca própria ou com o nome químico. O novo segmento atraiu laboratórios já instalados no país, principalmente os de capital nacional e de novas companhias que não tinham nenhum negócio no Brasil, mas que já atuavam no segmento de genéricos em vários países do mundo.

O mercado de genéricos tem sido exceção dentro do setor farmacêutico. Desde que entrou no mercado, em 2000, o segmento apresentou desempenho superior ao de toda a indústria.

Além de propiciar o crescimento dentro de um setor estagnado, a entrada no mercado de genéricos trouxe modernização às companhias, pois estas tiveram que investir em qualidade para ter seus produtos aprovados pelos testes de qualidade, dentre eles atender a resolução da ANVISA, RDC 210 de 2003.

Os genéricos só passam a ser fabricados livremente no mercado quando as patentes dos medicamentos, com mesmo princípio ativo, expiram. O menor preço do genérico deve-se ao fato de possuírem menores custos em relação à pesquisa e desenvolvimento do medicamento, uma vez que são “cópias” do medicamento de referência. E foi o fato de serem mais baratos que fez o segmento crescer fortemente em seus primeiros anos de existência. Os consumidores passaram a trocar os medicamentos de marca pelos genéricos que têm preço mínimo por lei, 35% menor, mas na prática pode chegar até 50% menos.

O movimento observado no Brasil segue a mesma tendência verificada no passado em outros países, como os Estados Unidos e muitos países da Europa, onde o segmento de genéricos já se encontra amadurecido por estar em vigor a

mais de 20 anos. No mercado americano, por exemplo, esses medicamentos têm uma participação de 60% no total de unidades consumidas.

O expressivo desenvolvimento do mercado de genéricos no Brasil não foi observado em outros países da América Latina. Isso pode ser explicado, pelo Brasil ter sido o único país onde se aplicou o conceito da bioequivalência, que garante que o mesmo medicamento que é vendido mais barato tenha também sua qualidade comprovada.

No final de 2008, segundo a Anvisa, havia cerca de 2,6 mil registros de medicamentos genéricos, ante apenas 83 no primeiro ano em que esse mercado passou a existir. Nesse mesmo ano o mercado de medicamentos genéricos registrou um crescimento de 18,9% nas vendas em unidades nas farmácias, alcançando 277,1 milhões de caixas, segundo a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pró Genéricos, 2009), a partir de dados fornecidos pela IMS Health.

No ranking nacional dos laboratórios em vendas de genéricos, segundo o jornal Valor (07 de abril de 2009), está em primeiro lugar a Medley, seguida da EMS e Aché. Vale destacar, que de acordo com a Tabela 3, que a Ache é a primeira no ranking

Já o faturamento, como mostra o Gráfico 3 apresentou crescimento ainda maior, de 33% em relação a 2007, atingindo cerca de US\$ 2 bilhões. No entanto, a receita bruta do setor farmacêutico em geral foi menor, cerca de 20,5% como mostrado anteriormente no Gráfico 1.

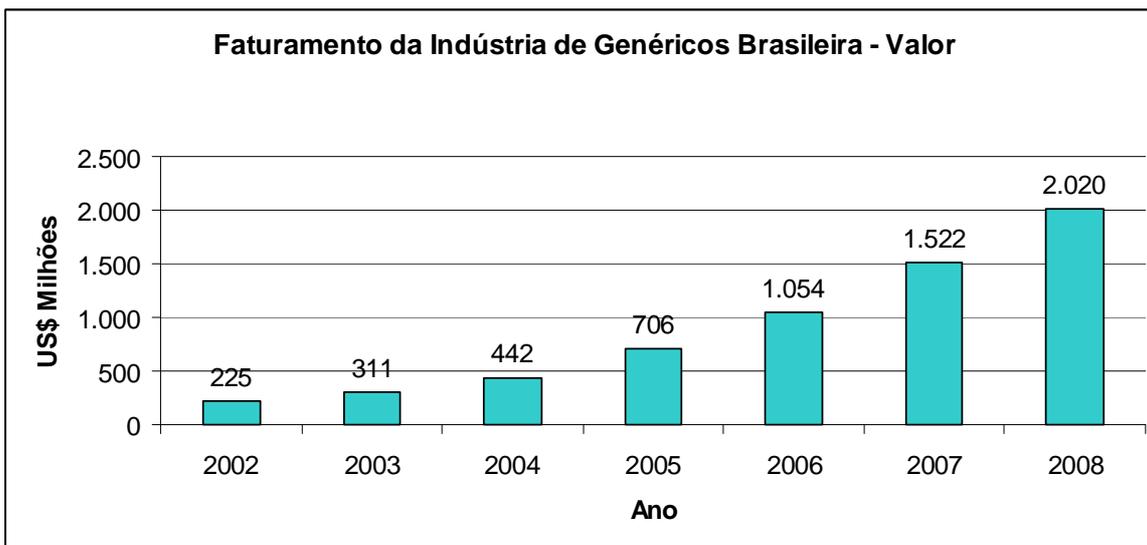


Gráfico 3: Faturamento da Indústria de Genéricos no Brasil – Valor. Fonte: Elaboração própria com dados do Pró Genéricos

Até 2008, segundo a Pró Genéricos, a indústria de genéricos já investiu perto de US\$ 170 milhões na construção e modernização de plantas industriais no Brasil. Desde o início do programa dos genéricos, as maiores indústrias deste setor no mundo iniciaram movimento de vendas de seus produtos no país e estudos para a instalação de plantas industriais no mercado local, contribuindo decisivamente para a ampliação da oferta para os consumidores. A previsão de investimentos até 2010 esta em torno de US\$ 354 milhões.

O crescimento do segmento também tem beneficiado o varejo. Segundo a Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (Abrafarma, 2009), em 2008 houve um aumento de 20,8% na venda de medicamentos genéricos atingindo um faturamento de R\$ 960 milhões, ante R\$ 795 milhões no ano anterior.

O Brasil conta hoje com 86 laboratórios fabricantes de genéricos no Brasil e comercializa 340 medicamentos genéricos, segundo a Anvisa (2009).

Contudo as principais barreiras enfrentadas pelos produtores de genéricos são (LIMA, 2005):

- O difícil acesso às tecnologias para produção de fármacos, pois não há grande interesse dos inovadores em difundir suas tecnologias; os

equipamentos necessários aos processos produtivos são construídos sob encomenda, com tamanho e medida específicos para a escala produtiva planejada, com especificações técnicas conhecidas apenas pelas empresas que já passaram por processos de *learning-by-using*, como é o caso das líderes inovadoras.

➤ As elevadas capacidades tecnológicas necessárias para compreender o conhecimento tecnológico materializado nas patentes e para gerar o conhecimento tácito e as habilidades adicionais (intangíveis) sem os quais o simples acesso à patente torna-se insuficiente para a imitação dos processos de síntese química e a obtenção, em níveis eficientes, dos fármacos.

A dificuldade na reprodução dos processos químicos, apesar de sua aparente 'disponibilidade' nas patentes vencidas torna o tempo uma variável crítica para a estratégia imitativa, pois, a depender das capacidades tecnológicas desenvolvidas pelo produtor de genéricos, podem ser necessários de poucos meses a até alguns anos para reproduzir uma única patente. Acrescente-se a importância das economias de aprendizado, que permitem ao produtor original, pelo acúmulo de produção já realizado ao longo de anos, operar com custos de produção inferiores aos imitadores que iniciam sua produção.

Neste caso, o produtor de genérico necessita de uma adequada 'engenharia financeira' para suportar as reduzidas margens de lucro iniciais, ou mesmo os possíveis prejuízos, ou ser beneficiado por ação de políticas públicas, enquanto desloca-se ao longo das curvas de aprendizado, pois, do contrário, pode ser eliminado do mercado antes de ter tido tempo para 'aprender' a produzir com baixos custos e tornar-se competitivo.

3. Patentes

A propriedade intelectual, particularmente o sistema de patentes, surgiu da necessidade dos governos, juntamente com a sociedade, de incentivar a capacidade criativa e a divulgação das invenções. Em troca da disseminação do conhecimento, o Estado passou a conferir direitos de exclusividade ao inventor, por certo período de tempo, para que o mesmo explorasse sua invenção e recuperasse os recursos investidos na pesquisa, podendo reinvesti-los em novas pesquisas (MITTELBACH, 1985). Sendo assim, a patente é um forte mecanismo para proteção de tecnologia, o único que oferece custo – benefício eficientes tanto para a sociedade como para o titular e inventor de uma patente.

Atualmente, as patentes estão sendo priorizadas pelo governo como verdadeiros instrumentos de desenvolvimento tecnológico e visão fortalecida sobre o retorno tanto financeiro como da produção que o privilégio monopolístico da patente oferece aos depositantes.

As patentes têm como objetivos proteger, principalmente, todas as formas de ativos intangíveis da indústria, além de analisar particularidades, requisitos e principais itens legislativos. (SILVA-SANTOS, 2005)

O governo tem como função proteger os medicamento para que não sejam copiados por outras empresas, e para isso usa da Lei de Patentes e dos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento. Porém, o mesmo governo também precisa garantir que o setor seja competitivo, evitando assim o abuso de preços e tenta manter um preço acessível a toda população.

3.1. A Lei de Patentes

A Lei de Patentes no Brasil protege o produto por um tempo determinado, normalmente por vinte anos, a contar da data de “pedido da patente” no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), porém este prazo inclui toda fase de testes, revisão e aprovação do produto, que leva em média doze anos, restando apenas oito para exploração comercial do produto. Findo esse prazo a patente cai em domínio público e pode ser usada por todos sem quaisquer restrições.

A patente garante direitos exclusivos que impede que outros fabriquem, usem, vendam, ofereçam a vender ou importar a invenção em questão. O significado de patente, segundo o INPI, é “um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgados pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente”.

Enquanto a patente estiver vigente, algumas informações podem ser acessadas de forma pública no portal do INPI como, por exemplo, nome, resumo e reivindicações da patente. Com esses dados é possível identificar, através de análises adequadas, indicadores de foco de empresas em um dado setor para auxílio em decisões estratégicas.

Para que um invento possa ser patenteado, é necessário que este apresente três requisitos concomitantemente:

- *Ser uma novidade* – considerado novo quando não revelado ao público antes do depósito do pedido de patente;
- *Ter aplicação industrial* – o invento deve ser passível de fabricação para o consumo, através de produção em série, ou pelo menos, aplicável em um ramo da indústria;
- *Ter atividade inventiva* – a invenção é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica;

Com a nova Lei de Patentes Brasileira, em vigor desde 1996, as empresas nacionais de fármacos e medicamento passaram a buscar associações com as indústrias estrangeiras principalmente na área de Pesquisa e Desenvolvimento a fim de produzir medicamentos inovadores no mercado brasileiro. Além disso, as empresas passaram a fazer parcerias com centros de pesquisas e universidades para desenvolvimento de produtos de biotecnologia e fitoterápicos. Cabe observar

que no Brasil uma patente deste setor só será concedida após aprovação pelo INPI e ANVISA.

3.2. Patentes no Setor Farmacêutico

Na área farmacêutica, existem basicamente cinco meios de incidência de direitos patentários. Uma pela patente de processos químicos, pela proteção de produtos farmacêuticos em si, pela composição, formulação e segundo uso.

No caso de processos, o que se patenteia é como se chega a determinado produto final. Na indústria química, existem vários meios de chegar-se a um único produto, ou seja, existem várias patentes de processo para um mesmo produto utilizando rotas químicas diferentes.

Com relação à patente dos produtos farmacêuticos, o que se patenteia não é somente o processo, mas também o produto final deste processo, o fármaco. Ao se patentear o produto final, não importará como se chegou até ele pois, indiferente do processo utilizado, o produto final será sempre o mesmo e, logo, protegido pela patente.

O primeiro acordo internacional que faz menção ao setor farmacêutico é a Convenção de Paris, em 1863. Nesta, foram estipuladas regras internacionais de proteção à propriedade intelectual, embora fosse facultativo aos países signatários adotarem ou não os pontos do acordo.

No Brasil, com a assinatura da Convenção de Paris, aceitou-se o patenteamento tanto de processos quanto de produtos farmacêuticos. Importante ressaltar que o Brasil foi o quarto país a se tornar signatário e, portanto, um dos primeiros a permitir o patenteamento neste setor. Em 1945 proibiu-se o patenteamento de produtos farmacêuticos, pela mesma justificativa italiana, ou seja, o fortalecimento das indústrias nacionais, que eram incipientes naqueles anos. Já em 1969, devido ao descontentamento com a pesquisa local e a preocupação com o custo da importação de insumos farmacêuticos básicos, proibiu-se o patenteamento de processos farmacêuticos.

Dois anos mais tarde, com a promulgação da Lei 5.772 de 1971, o Código de Propriedade Intelectual trazia em seu corpo a expressa proibição a seguir:

“Art. 9º Não são privilegiáveis: c) as substancias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos, e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação”

No final dos anos 80, o representante do comercio dos Estados Unidos, por uma petição instruída pela Pharmaceutical Manufacturers Association – PMA, iniciou processo de investigação sobre a proteção intelectual brasileira, com destaque no setor farmacêutico. Tal fato fez renascer as discussões, vindo a ser apresentado em 1991, o projeto de Lei 824/91 que trouxe a possibilidade de patenteamentos, tanto de processos como de produtos farmacêuticos, inclusive em desenvolvimento no Brasil e no exterior. Tal projeto de lei gerou controvérsias, principalmente pela indústria nacional representada pela Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (ALANAC), por diversas Organizações não-governamentais (ONGs) e deputados, transformando a discussão da matéria em uma verdadeira batalha entre os setores econômicos nacionais e transnacionais.

Assim, em 1996 o poder executivo venceu as resistências e conseguiu aprovar o Projeto de Lei nº 824-H/91 cedendo às pressões norte-americanas e evitando maiores retaliações comerciais.

Desta forma, a questão das patentes é um tema que tem gerado conflitos entre o governo brasileiro e os laboratórios, principalmente os de capital estrangeiro. O último grande debate ocorreu em 2005, quando o governo brasileiro quase obteve o licenciamento compulsório de patente da Abbott sobre o medicamento anti-retroviral Kaletra, uma vez que a Farmanguinhos, ligada à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) possuía capacidade de produção do mesmo. No final, ambos, laboratório e governo, acabaram chegando a um acordo após a Abbott concordar em reduzir o preço do seu produto. Esse episódio é um exemplo de debates que vem ocorrendo no setor em relação ao direito de patente.

Enquanto a patente concede o direito de exclusividade de produção de um medicamento, sendo proibidas cópias de qualquer principio ativo deste produto, o governo nacional cria decretos que possibilita licenciar compulsoriamente uma patente caso julgue haver interesse público. Com isso, as empresas se sentem ameaçadas e muitas vezes param de investir em projetos de investimento.

3.3. A Patente como Ferramenta de Prospecção Tecnológica

A prospecção tecnológica é o termo aplicado aos estudos que têm por objetivo antecipar e entender as potencialidades, evolução, características e efeitos das mudanças tecnológicas, particularmente a sua invenção, inovação, adoção e uso (COATES, 2001). O processo de inovação compreende as etapas de invenção, inovação e difusão. A invenção relaciona-se à criação do novo, podendo ser refletida na publicação de artigos científicos e patentes. No entanto, para que uma invenção se transforme em uma inovação, torna-se necessário o lançamento no mercado e ter sucesso comercial. À medida que uma inovação é introduzida no mercado, surgem no processo de difusão variações, que visam a aproximar os produtos ou serviços das necessidades do usuário final (OLIVEIRA, T.; BOMTEMPO, J.V; ALMEIDA, E.L.F., 2004). Portanto, torna-se necessário um trabalho de prospecção da inovação incluindo dimensões que considerem a posição no ciclo de vida da tecnologia, o contexto de receptividade da inovação e perspectivas de mercado e da cadeia de valor do produto.

O documento de patente pode ser considerado a mais importante fonte de informação tecnológica, pois (ARAÚJO, 1984; CABRAL, 1999):

- Descreve a informação tecnológica mais recente em relação ao Estado da Técnica;
- Permite o conhecimento de inovações fundamentais para a indústria, imediatamente a partir da descrição original do invento;
- Contem 71% de toda a tecnologia divulgada no mundo. Em contrapartida, apenas 16% das demais fontes, sejam elas periódicos, congressos, seminários, entre outros, publicarão integralmente a tecnologia divulgada e menos de 13% dessas mesmas fontes farão a publicação parcial.
- Além disso, uma vez que as patentes têm restrição territorial, apenas 5% das patentes em vigor no mundo são válidas em países em desenvolvimento, e por outro lado, cerca de 95% das patentes validadas nos países industrializados são de domínio público nos demais países, principalmente aqueles em desenvolvimento.

As patentes apresentam informações técnico-produtivas inexistentes no estado-da-arte úteis a sua criação. Desta forma, as informações nela contidas apresentam interesse público para empresas, instituições de pesquisa e desenvolvimento, governo, inventores e universidades.

Assim, esses usuários têm a possibilidade de usar o documento de patente como fonte de informação tecnológica, de tal forma que:

- As patentes recém publicadas podem atuar como indicadores do estado da arte, apresentando informações mais recentes num dado setor;
- A Análise pontual de um conjunto de parentes de um setor pode indicar uma tendência, de crescimento ou redução, na evolução desse setor;
- Uma análise de cunho temporal pode ser realizada sobre um conjunto de patentes de um determinado setor, indicando como tem sido sua evolução e apontando para novos caminhos de desenvolvimento para os quais podem ser direcionados os esforços da modernização da indústria;
- O conhecimento da patente permite a identificação de alternativas técnicas ao desenvolvimento da tecnologia.

Existem diversas bases de dados de patentes, dentre elas podemos citar:

- O Escritório Norte Americano, United States Patent and Trademark Office (USPTO);
- O Escritório Europeu de Patentes, European Patent Office (ESPACENET);
- Base de patentes Brasileiras, Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI);
- Base pertencente a Thomson Scientific Solution, Derwent Innovation Index.
- Base pertencente a American Chemical Society, Scifinder Scholar.

4. Metodologia em Oportunidades de “Futuros Genéricos”

O objetivo deste projeto é de identificar novos genéricos que possam ter grande impacto para produção nacional. Neste sentido as seguintes etapas foram realizadas

a. Com a utilização do Orange Book, cujo nome oficial é Approved Drug Products with Therapeutic Equivalency Evaluation, em sua 29ª edição do ano de 2009 publicado anualmente pelo FDA (Food and Drugs Administration) dos EUA, foi possível chegar a uma lista com cerca de 300 medicamentos com patentes que expiram no período de referência 2008 a 2012 nos Estados Unidos. Nesta etapa foram excluídos os medicamentos provenientes de formulações contendo mais de um fármaco.

b. A partir da lista de cerca de 300 medicamentos obtida, foi feita uma análise de importação no Brasil para verificar quais medicamentos possuem alto valores (em dólar Free On Board) que se pode atribuir a uma lacuna de produção no Brasil e, portanto, dependência externa, tanto em quantidade como em preço excessivamente alto, que é prejudicial para a os consumidores e, até para o Sistema Único de Saúde (SUS).

c. O enfoque dado foi o capítulo 30 – Medicamentos – do NCM (Nomenclatura Comum do Mercosul), por se tratar de uma maior necessidade de avanço da política de genéricos uma vez que o Brasil importa altos valores de medicamentos acabados e embalados (blisters, ampolas..), e em alguns casos chegando até já dentro da caixinha e com bula. Houve a necessidade da colaboração da Receita Federal que permitiu a abertura de itens de NCM para poder efetivamente consolidar o que é realmente importado em alguns itens cuja designação começa com “outros medicamentos ..” onde há diversos medicamentos

d. Estes dados estão organizados na Tabela 4 com os cinco medicamentos (futuro genéricos) com valor de importação acima de US\$ 20 milhões FOB no capítulo 30 no ano de 2007.

Medicamento	Valor de Importação 2007 US\$ FOB	Ano da Primeira Patente
Tartarato de Rivastigmina	44.183.023	1988
Enoxaparina Sódica	41.620.116	1992
Valsartana	32.196.356	1991
Bissulfato de Clopidogrel	22.301.561	1988
Ácido Zoledrônico	20.857.649	1988

Tabela 4: Medicamentos com importação acima de 20 milhões de dólares em 2007 com primeira patente expirando entre 2008 a 2012. Fonte: elaboração própria com dados do Receita Federal.

e. A etapa seguinte é o detalhamento e a análise do potencial técnico dos medicamentos. Para isto, utilizou-se a base de dados Scifinder Scholar do American Chemical Society (CAS) disponível para a comunidade acadêmica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) através do Portal Capes. Através desta base, é possível resgatar a primeira patente, assim, como as demais desde então, e as rotas de síntese patenteadas para os cinco fármacos de interesse.

O Brasil é o país mais exigente da América Latina em relação ao registro dos medicamentos genéricos, pois exige testes de biodisponibilidade concedendo equivalência farmacêutica. Para certas classes terapêuticas, como no caso da enoxaparina sódica que é um medicamento proveniente de hormônios naturais, apenas a bioequivalência não é suficiente para a produção segura como medicamento genérico. Desta forma, foi retirado do foco deste estudo a enoxaparina sódica, por esta ser obtida a partir do éster benzílico da heparina proveniente das mucosas suínas (MERCK INDEX, 2006).

f. Através do Scifinder Scholar, também foram identificadas as moléculas chaves para a produção destes fármacos, ou seja, moléculas que se repetem em diferentes rotas de mesma ou de patentes diferentes.

g. A próxima etapa consiste em verificar o número de produtores mundiais dos fármacos assim como das moléculas chaves e identificar os países destes produtores, utilizando o Diretório de Produtores Internacionais de Produtos Químicos (DWCP) de 2007.

h. A partir do Diretório de Especialidades Farmacêuticas 2008/09, localizou-se os nomes comerciais em uso no Brasil, bem como os laboratórios responsáveis pela comercialização no mercado brasileiro.

i. O capítulo a seguir detalha para os quatro medicamentos, informações gerais (como CAS, nomenclatura IUPAC, uso, etc) assim como a primeira patente, intermediários chaves que servem para uma série de “novas patentes”.

5. **Potencial de Novos Genéricos**

O objetivo deste capítulo é prospectar informações fundamentais para que especialistas da área de química farmacêutica possam identificar uma futura produção de genéricos.

5.1. **TARTARATO DE RIVASTIGMINA**

5.1.1. **Informações Gerais**

Tartarato de Rivastigmina

CAS: 129101-54-8

Nomenclatura IUPAC: ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxiбутanodioico; [3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]fenil] N-etil-N-metilcarbamato

Sinónimas: Carbamic acid, ethylmethyl-, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) (9CI); Carbamic acid, ethylmethyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester, (S)-, [R-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1); ENA 713; Rivastigmine hydrogentartrate; Rivastigmine tartrate; SDZ-ENA 713; rivastigmine bitartrate

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂N₂O₂. C₄H₆O₆

Rivastigmina

CAS: 123441-03-2

Nomenclatura IUPAC: Carbamato de (s)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenil

Sinónimas: Carbamic acid, ethylmethyl-, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (9CI); ENA 713 free base; Exelon; Rivastigmine; S-Rivastigmine; SDZ 212-713

Fórmula Molecular: C₁₄H₂₂N₂O₂

Fórmula Estrutural:

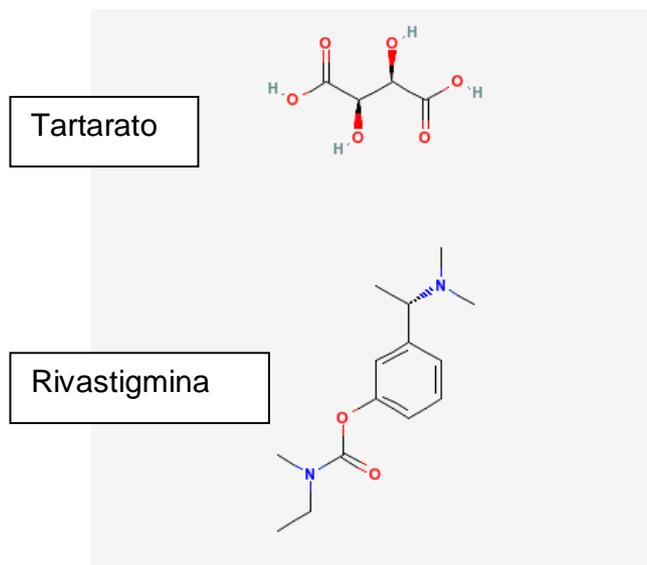


Figura 1: Estrutura do Tartarato de Rivastigmina. Fonte: Chem Bio, acesso em 22 de março de 2009.

A medicamento contendo Rivastigmina, cuja classe terapêutica é nootrópico⁵, funcionado como um inibidor do tipo carbamato da enzima acetilcolinesterase cerebral admitindo-se que facilita a neuro transmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina liberada pelos neurônios colinérgicos funcionalmente intactos. Sendo assim, a rivastigmina pertence a classe dos inibidores da acetilcolinesterase e é indicado para demência leve a moderadamente severa tipo Alzheimer. Medicamentos contendo rivastigmina no Brasil são de venda controlada e possuem tarja preta.

O tartarato de rivastigmina é forma de posologia na administração a pacientes, porém sua obtenção advém da síntese da própria rivastigmina. Desta forma serão apresentados informações tanto da rivastigmina quanto do seu tartarato. As rotas apresentadas para elencar as moléculas chaves são da

⁵ Derivado do grego Noos (mente) e de Tropein (virar ou direcionar), é uma palavra usada para representar uma classe de compostos que alegadamente aumentam o desempenho cognitivo do ser humano

rivastigmina, tendo em vista que não foram identificadas rotas de produção detalhadas de tartarato de rivastigmina.

5.1.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais

Analisando o fármaco, foram localizados, no Diretório de Produtores Internacionais de Produtos Químicos (DWCP), no ano de 2007, apenas nove produtores de tartarato de rivastigmina, e cinco produtores mundiais do farmoquímico rivastigmina, conforme mostrado nos Gráfico 4 e Gráfico 5.



Gráfico 4: Número de produtores por país de Rivastigmina. Fonte: DWCP, 2007

É importante mencionar que apenas uma empresa localizada na China, a Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co, produz tanto a rivastigmina quanto o tartarato de rivastigmina. Isso significa que das nove produtoras de tartarato de rivastigmina, apenas uma produz a matéria prima necessária para a sua produção.

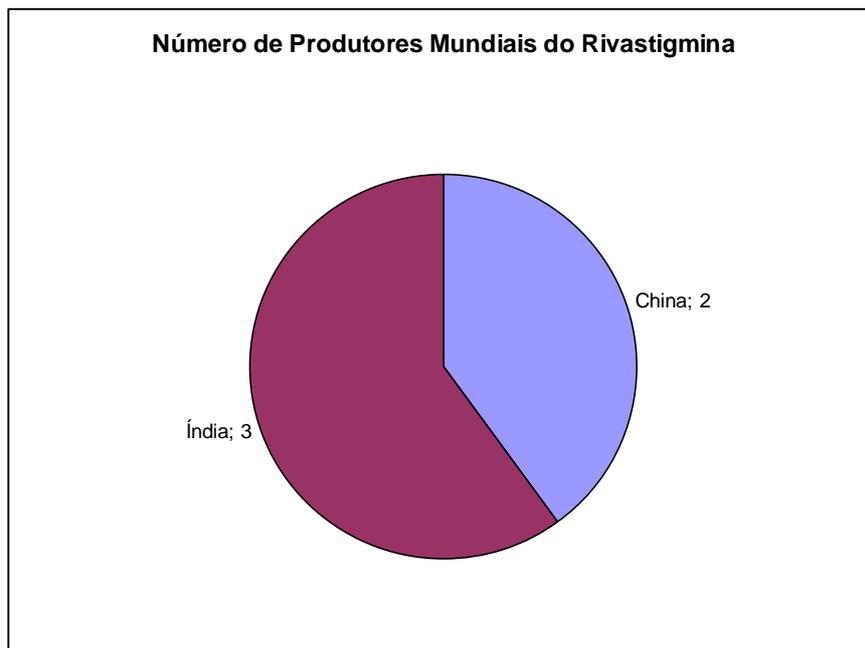


Gráfico 5: Número de produtores por país de Rivastigmina. Fonte: DWCP, 2007

Nota-se a total dependência mundial de apenas dois países da região asiática na produção tanto da rivastigmina quanto do composto de tartarato.

Como apresentado, o farmoquímico rivastigmina e seu tartarato não são produzidos no Brasil, porém, o laboratório suíço Novartis comercializa o medicamento, sendo o nome comercial Exelon, de acordo com o Diretório de Especialidades Farmacêuticas 2008/09.

5.1.3. Informações de Mercado

O medicamento formulado contendo Tartarato de Rivastigmina está inserido no NCM 3004.90.69, Outros Medicamentos com compostos Hererociclicos Heteroátomo de Nitrogênio, em doses. Após abertura deste NCM, verificou-se que a importação do medicamento com o princípio ativo rivastigmina em 2007 foi de US\$ 44.183.023,00. O país que mais exportou este medicamento para o Brasil no ano de 2007 foi Espanha, mas também houve importação da França e Alemanha.

5.1.4. Primeira Patente

A patente de preparação e uso de compostos contendo fenilcarbamato foi concedida pela primeira vez em 1988 na Alemanha pelo laboratório farmacêutico Sandoz. Sendo assim, esta patente teve vencimento em 2008, abrindo para a produção de genéricos. Entretanto, segundo o site da ANVISA ainda não há registro de medicamentos genéricos comercializados no Brasil com este princípio ativo.

O título, detentor, número, ano e resumo da primeira patente são apresentados a seguir:

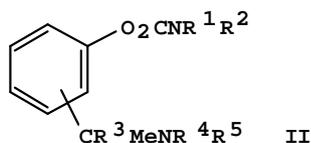
Título: Preparation and use of phenylcarbamate cholinergic agonists as central nervous agents.

Detentor: Sandoz Patent G.m.b.H.

Número de Patente: DE3805744-A1

Ano: 1988

Resumo: (S)-3-(1-Dimethylaminoethyl)phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate (I) and its salts are prepd. as long-acting acetylcholinesterase inhibitors which selectively affect the cerebral cortex and hippocampus. I and related compds. II (R1 = H, lower alkyl, cyclohexyl, allyl, PhCH₂; R2 = H, Me, Et, Pr; or R1NR2 = morpholino, piperidino; R3 = H, lower alkyl; R4, R5 = lower alkyl) are suitable for transdermal administration. I H tartrate (III) (25 μmol/kg) increased the acetylcholine concns. in the striatum, cortex, and hippocampus of rats. The effect was max. after 30 min and persisted for 4 h. The effect was greater for (-)-III than for (±)-III and still greater than for (+)-III. The increased acetylcholine levels caused an elevation in cerebral dopamine metab. (S)-I was prepd. by resoln. of (±)-I with (+)-O,O'-di(p-tolyl)tartaric acid monohydrate. A transdermal dosage form contained (-)-I 20, Eudragit E 100 (hydrophilic polymer) 30, Durotack 280-2416 (nonswelling acrylate polymer) 44, and Brij 97 (plasticizer) 6%; these components were mixed with Me₂CO or EtOH, spread on aluminized polyester film, and dried.



5.1.5. Série Histórica

Foram depositadas no mundo até 2008, segundo o SciFinder, 320 patentes tendo como objeto de patenteamento a rivastigmina e/ou o tartarato de rivastigmina, seja na produção, formulação, composição, uso ou aplicação.

Observa-se pelo Gráfico 6 que na última década houve um crescimento significativo (ainda que com oscilações) dos depósitos, o qual pode ser explicado pelo fato da primeira patente ter vencido no ano de 2008 e do alto consumo mundial de medicamentos contendo a rivastigmina, devido a consagração do uso deste fármaco. Dentre todas as patentes, 92 são composição/formulação e apenas 31 tem como objeto a produção do fármaco, e, destas, 16 apresentam rotas de síntese detalhadas.

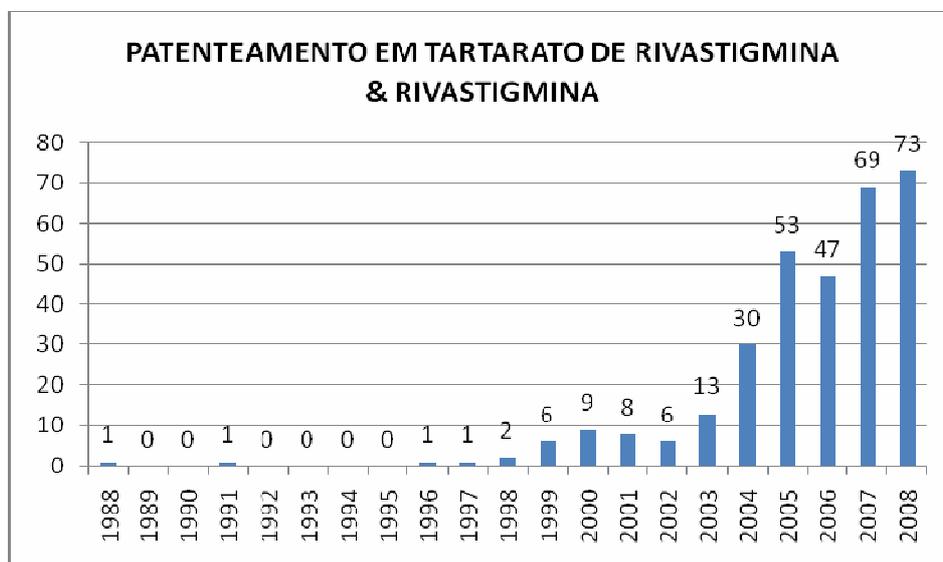


Gráfico 6: Série Histórica do patenteamento em Rivastigmina e Tartarato de Rivastigmina. Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Scifinder.

5.1.6. Principais Detentores

Os top's detentores de patentes sobre a Rivastigmina desde o primeiro depósito em 1988 até 2008 no mundo são apresentados na Tabela 5. A maior depositante é a farmacêutica japonesa Eisai Co com 13 patentes, sendo 3 de composição/formulação e 1 de produção. A Boehringer Ingelheim Internacional aparece como segunda maior patenteadora com 11 patentes, seguida da Novartis com 10.

Detentor	Número de Patentes
Eisai Co., Japão	13
Boehringer Ingelheim International G.m.b.H., Alemanha	11
Novartis A.-G., Suíça	10
Pfizer Products Inc., EUA	8
AC Immune S.A, Suíça	7
Schering Corporation, EUA	7
Wyeth, EUA	6
Pharmacia & Upjohn Company, EUA	5
Probodrug A.G., Alemanha	5

Tabela 5: Principais detentores de patentes de Rivastigmina no Mundo. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

5.1.7. Patenteamento no Brasil

Das 320 patentes depositadas no mundo da rivastigmina e seu tartarato, apenas 35 foram concedidas no Brasil, sendo que 11 são de formulação/composição e somente 2 patentes têm como objeto a produção do fármaco, e em 1 destas consta rota de síntese detalhada, cujo depositante é a Emcure Pharmaceuticals Limited.

Os principais detentores de patentes no Brasil são apresentados na Tabela 6. Nota-se o interesse da Novartis em depositar patentes sobre este fármaco no Brasil tendo em vista que este é o único laboratório responsável pela comercialização de medicamentos contendo o tartarato de rivastigmina, segundo o

DEF 2008/09. Das patentes depositadas pela Novartis identificou-se que 2 são de composição/formulação e 3 uso.

Detentor	Número de Patentes
Novartis A.-G.	5
Pfizer Products Inc.	5

Tabela 6: Principais detentores de patentes de Rivastigmina no Brasil. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

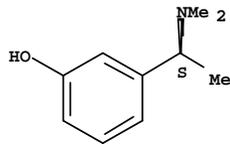
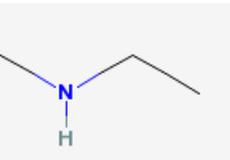
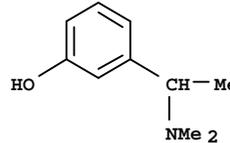
Verifica-se o interesse dos laboratórios farmacêuticos Novartis e Pfizer no depósito de patentes no Brasil. Ambos foram destaques como os maiores depositantes de patentes de rivastigmina e tartarato de rivastigmina, nos últimos 20 anos.

Ao compararmos a quantidade de patentes depositadas mundialmente por esses laboratórios, verifica-se que existe o interesse dessas empresas no Brasil, já que a Novartis depositou até 2008, 10 patentes no mundo e destas 5 foram depositadas no Brasil, enquanto que a Pfizer depositou 8 patentes em âmbito mundial e destas 5 foram concedidas no país.

5.1.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves)

Analisando um total de 16 patentes que apresentam rotas de produção da rivastigmina, foram identificadas 30 rotas. Através dessas rotas foi possível levantar o envolvimento de 62 moléculas distintas que entram na produção da mesma.

Foram selecionadas as moléculas que apareceram mais vezes nas 30 rotas, ou seja, cinco moléculas chaves que são apresentadas na Tabela 7 juntamente com os respectivos CAS, Estrutura Molecular, Nomenclatura IUPAC, frequência em que essas moléculas apareceram nas rotas de síntese e patentes da rivastigmina, além dos países produtores desses intermediários e os detentores das patentes.

CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
139306-10-8		3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]-Phenol	16 rotas 9 patentes	- Sanwei Pharmaceutical Co., China - Jinan University, China - Topharman Shanghai Co., China - Emcure Pharmaceuticals Limited, Índia - Ratiopharm Índia Private Limited, Índia - Wang, Zhi-Xian; Horne, Stephen E.; Murthy, K. S. Keshava., Canadá - Apotex Pharmachem Inc., Canadá - Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Índia - Synthron B.V., Neth	Não foram localizados
624-78-2		N-methyl-Ethanamine	12 rotas 7 patentes	- Wang, Zhi-Xian; Horne, Stephen E.; Murthy, K. S. Keshava., Canadá - Apotex Pharmachem Inc., Canadá - Emcure Pharmaceuticals Limited, Índia - Ratiopharm Índia Private Limited, Índia - Avecia Pharmaceuticals Limited, UK - Shanghai Aobo Bio-Pharmaceutical Technology Co China - Synthron B.V., Neth	Índia: 2 EUA: 2 China: 1 Japão: 1 Eslováquia: 1 França: 1
105601-04-5		3-[1-(dimethylamino)ethyl]-Phenol	11 rotas 5 patentes	- Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia - Emcure Pharmaceuticals Limited, Índia - Alembic Limited, Índia - Jinan University, China - Topharman Shanghai Co., China	Não foram localizados

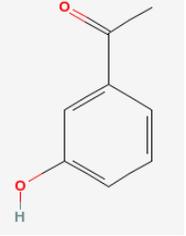
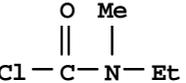
CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Freqüência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
121-71-1		1-(3-hydroxyphenyl)- Ethanone	10 rotas 6 patentes	- Avecia Pharmaceuticals Limited, UK - Generics UK Limited, UK - Emcure Pharmaceuticals Limited, Índia - Alembic Limited, Índia - Ratiopharm Índia Private Limited, Índia - Jinan University, China	China: 13 Índia: 11 EUA: 2 Japão: 1 Grã - Bretanha: 1
42252-34-6		N-ethyl-N-methyl- Carbamic chloride	8 rotas 7 patentes	- 2 patentes - Jinan University, China - Sanwei Pharmaceutical Co., China - Generics UK Limited, UK - Emcure Pharmaceuticals Limited, Índia - Alembic Limited, Índia - Ragactives, S.L., Spain	Índia: 1 Rep. Tcheca: 1

Tabela 7: Moléculas Chaves para a produção de Rivastigmina

A fim de visualizar a freqüência de patenteamento por depositante, foi organizada a Tabela 8 onde são apresentados os depositantes, os respectivos intermediários chaves através do CAS, o numero da patente e rota⁶ constantes no Anexo A (em meio digital) e uma breve análise sobre os depositantes.

⁶ Exemplo: Patente.Rota: 2.1 - significa, patente de número 2 da rivastigmina presente no Anexo A, 1ª rota.

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Alembic Limited, Índia	105601-04-5	10.1	A Alembic se destacou pelo uso de 3 intermediários em uma rota (10.1) e 2 intermediários em outra rota da mesma patente (10.2)
	105601-04-5	10.2	
	121-71-1	10.1	
	42252-34-6	10.1	
	42252-34-6	10.2	
Apotex Pharmachem Inc., Can	139306-10-8	16.2	A Apotex apresentou apenas uma patente onde foram identificadas 2 rotas sendo que a molécula chave de CAS 624-78-2 foi utilizada em ambas as rotas.
	624-78-2	16.1	
	624-78-2	16.2	
Avecia Pharmaceuticals Limited, UK	624-78-2	3	Presença de 2 moléculas na mesma rota da Avencia Pharmaceuticals
	121-71-1	3	
Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Índia	139306-10-8	14.1	Repetição de um mesmo intermediário por diferentes rotas em uma única patente da Dr. Reddy's
	139306-10-8	14.2	
	139306-10-8	14.3	
Emcure Pharmaceuticals Limited, Índia	139306-10-8	5.3	A Emcure Pharmaceutical depositou uma patente com três rotas de síntese da rivastigmina, onde identificou-se cinco moléculas chaves, sendo que as moléculas de CAS numero: 105601-04-5 e 121-71-1 estão presentes nas mesmas 3 rotas em que aparecem.
	624-78-2	5.1	
	105601-04-5	5.1	
	105601-04-5	5.2	
	105601-04-5	5.3	
	121-71-1	5.1	
	121-71-1	5.2	
	121-71-1	5.3	
42252-34-6	5.2		
Generics UK Limited, UK	121-71-1	4	Presença de 2 moléculas chaves na mesma rota da Generics UK
	42252-34-6	4	
Jinan University, China	139306-10-8	12	Duas patentes depositadas pela Jinan University onde se observa a presença da molécula cujo CAS é 42252-34-6 em ambas as patentes.
	105601-04-5	8	
	121-71-1	8	
	42252-34-6	8	
	42252-34-6	12	
Ragactives, S.L., Spain; Interquim, S.A.	42252-34-6	6	Destaque apenas para uma patente da Ragactives utilizando uma molécula chave

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Ratiopharm Índia Private Limited, Índia	139306-10-8	13.2	Ratiopharm apresentou uma patente apenas (a de nº 13) com 3 rotas distintas, sendo que houve repetição da mesma molécula..
	139306-10-8	13.3	
	624-78-2	13.1	
	624-78-2	13.2	
	624-78-2	13.3	
	121-71-1	13.1	
	121-71-1	13.2	
Sanwei Pharmaceutical Co., China	139306-10-8	2	Duas moléculas chaves foram identificadas em uma mesma patente da Sanwei
	42252-34-6	2	
Shanghai Aobo Bio-Pharmaceutical Technology Co., Ltd; Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences; Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd, China	624-78-2	7	A Shanghai Aobo Bio-Pharmaceutical Technology junto com Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences e Zhejiang Huahai Pharmaceutical foi a depositante em uma rota por apresentar uma molécula chave.
Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia	105601-04-5	1	A sun Pharmaceutical depositou uma rota com uma molécula chave.
Synthon B.V., Neth	139306-10-8	11.1	Identificação de uma patente com duas rotas da Synthon, onde houve o uso de duas moléculas chaves em ambas as rotas.
	139306-10-8	11.2	
	624-78-2	11.1	
	624-78-2	11.2	
Topharman Shanghai Co., China	139306-10-8	15.5	A Topharman apresentou uma patente com pelo menos sete rota, onde as moléculas chaves de CAS numero 139306-10-8 e 105601-04-5 foram destaque, aparecendo em mais de uma rota.
	139306-10-8	15.6	
	139306-10-8	15.7	
	105601-04-5	15.1	
	105601-04-5	15.2	
	105601-04-5	15.3	
Wang, Zhi-Xian; Horne, Stephen E.; Murthy, K. S. Keshava., Canadá	139306-10-8	9	As moléculas chaves de CAS 139306-10-8 e 624-78-2 apareceram na patente depositada por Wang, Zhi-Xian; Horne, Stephen E.; Murthy, K. S. Keshava.
	624-78-2	9	

Tabela 8: Elaboração própria com dados de patentes com rotas de síntese de Rivastigmina analisados e presentes no Anexo A.

5.2. VALSARTANA

5.2.1. Informações Gerais

CAS: 137862-53-4

Nomenclatura IUPAC: N-(1- oxopentil)-N-([2'-(1H- tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil)-L-valina.

Sinonímias: L-Valine; CGP 48933; Diovan; Nisis; Tareg; Valsartan

Fórmula Molecular: C₂₄H₂₉N₅O₃

Fórmula Estrutural:

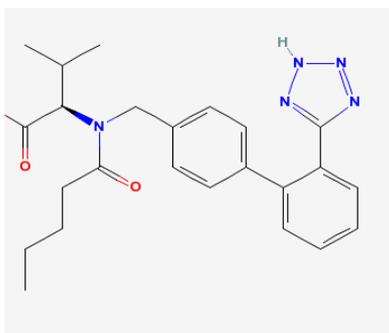


Figura 2: Estrutura da Valsartana. Fonte:ChemBio, acesso em 22 de março de 2009.

Valsartana é um fármaco da classe antagonista do receptor da angiotensina, ou seja, funciona impedindo a ação da angiotensina II, um potente vasoconstritor, no seu receptor específico nos vasos sanguíneos. Medicamentos pertencentes a esta classe terapêutica, antagonista da angiotensina II, foram responsáveis por US\$19 bilhões em vendas em 2007 segundo o IMS Health, a 8ª maior classe em faturamento. Sua principal indicação é para o tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e pós-infarto do miocárdio em pacientes recebendo terapêutica usual.

5.2.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais

Foram localizados 52 produtores do fármaco valsartana em todo o mundo, segundo o Diretório de Produtores Internacionais de Produtos Químicos (DWCP), em 2007, conforme pode ser observado no Gráfico 7.

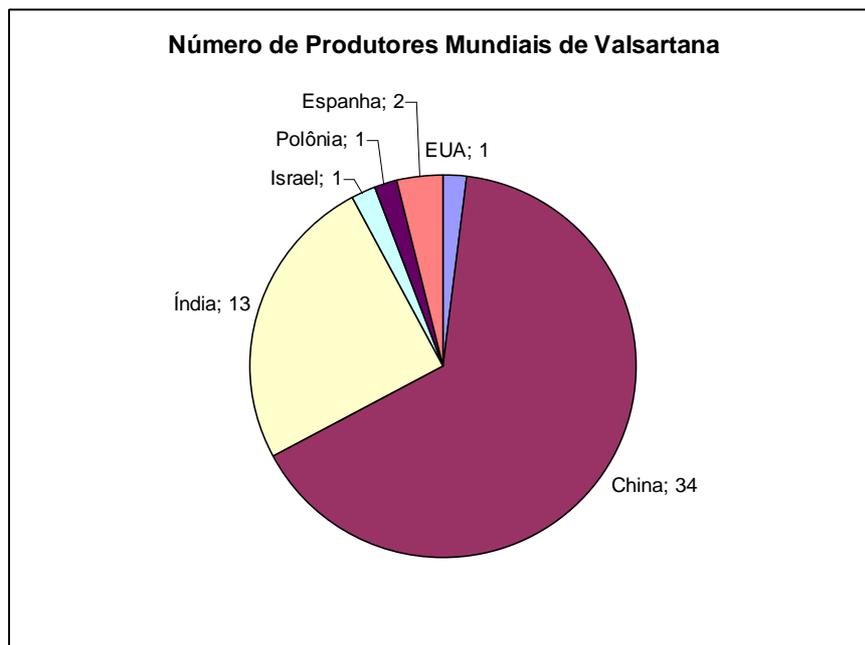


Gráfico 7: Número de produtores por país de Valsartana. Fonte: DWCP, 2007

Nota-se novamente o domínio asiático, visto que China e Índia correspondem juntas a 90% da produção mundial do fármaco valsartana. No continente americano existe somente um laboratório nos Estados Unidos produz o princípio ativo em questão.

Apenas o laboratório suíço Novartis comercializa um medicamento contendo Valsartana no Brasil, segundo o Diretório de Especialidades Farmacêuticas 2008/09. O nome comercial deste é Diovan.

5.2.3. Informações de Mercado

A importação brasileira no ano de 2007, referente ao medicamento valsartana foi cerca de US\$ 32 milhões, o que reforça a dependência externa deste medicamento. Verificou-se ao abrir a NCM 3004.90.69 (Outros Medicamentos com compostos Hererociclicos Heteroátomo de Nitrogênio, em doses) em que o medicamento contendo o fármaco valsartana estava contido, que o país exportador do mesmo para o Brasil foi a Suíça.

5.2.4. Primeira Patente

A primeira patente depositada que apresenta a preparação de compostos contendo ((tetrazolibifenil)metil)amina, dentre eles a molécula de Valsartana, foi concedida pela Ciba-Geigy no Escritório Europeu em 1991 sobre o número EP443983. Isso significa que medicamentos contendo valsartana só poderão vir a se tornar genérico a partir de 2011.

O título, detentor, número, ano e resumo desta patente são apresentados a seguir:

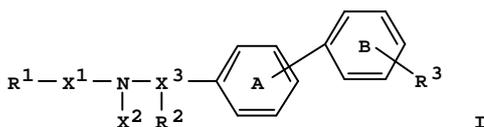
Título: Preparation of [(tetrazolylbiphenyl)methyl]amines and analogs as angiotensin II antagonists.

Detentor: Ciba-Geigy A.G.

Número de Patente: EP443983-A1

Ano: 1991

Resumo: compds. [I; R1 = (halo- or HO- substituted) (cyclo)alkyl, aralkyl; R2 = (esterified or amidated) carboxy, (acetalized) formyl, amino, 1H-tetrazol-5-yl, pyridyl, (etherified) HO, SOmR; R = H, alkyl; R3 = carboxy, 5-tetrazolyl, SO3H, PO2H2, PO3H2, haloalkylsulfamoyl; X1 = CO, SO2, O2C; X2 = (un)substituted (cyclo)alkylene; X3 = alkylene; rings A, B are optionally substituted; m = 0-2] or their salts, useful as antihypertensives, were prepd. Reductive amination of 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde by Me L-valine-HCl followed by N-acylation of the product by n-valeryl chloride gave, after chromatog., N-valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valine Me ester. This underwent cyclocondensation with Bu₃SnN₃ to give title compd. (S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amine (II). I antagonized binding of 125I-angiotensin II to rat aorta smooth muscle cells with IC₅₀ of about 10 nM. Approx. 120 I were prepd. and claimed and tablets contg. II were formulated.



5.2.5. Série Histórica

O Gráfico 8 apresenta o volume de documentos de patentes depositadas sobre Valsartana, seja em produção, uso ou aplicação do mesmo, em âmbito internacional, desde o primeiro depósito que ocorreu em 1991 até 2008, 576 no total. Observa-se um crescimento oscilante a partir de 1995.

Constatou-se que dentre todas as patentes, 212 são composição/formulação e apenas 54 tem como objeto a produção do fármaco, e, destas, 31 apresentam rotas de síntese detalhadas.

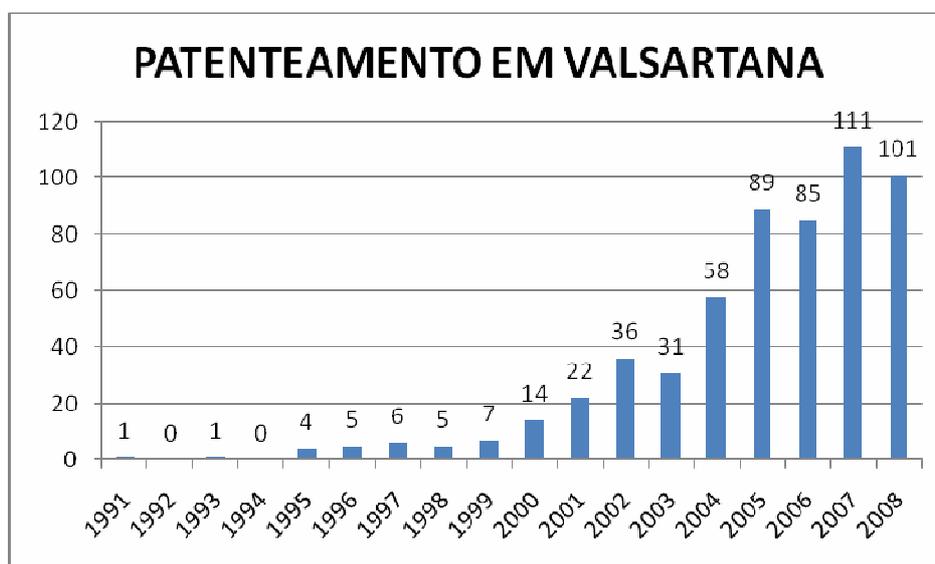


Gráfico 8: Série Histórica do patenteamento em Valsartana

Apesar do número de depósitos em 2008 apresentar-se menor que o de 2007, o que pode ser devido ao atraso na indexação de patentes na base, nota-se uma tendência crescente, visto que a primeira patente expirará em 2011.

5.2.6. Principais Detentores

A partir do levantamento das patentes mundiais, foi possível identificar os maiores depositantes de patentes tendo como foco a Valsartana, seja como produto, na formulação ou uso da mesma.

A Tabela 9 mostra os top's detentores de patentes no mundo no período de 1991 a 2008. Cabe observar que essas nove empresas juntas são responsáveis por mais de 30% das patentes depositadas.

Detentor	Número de Patentes
Novartis A.-G., Suíça	68
Bristol-Myers Squibb Co, EUA	32
Merck & Co., Alemanha	17
Nitromed, EUA	13
Takeda Chemical Industries, Japão	12
Irm LLC, Bermuda	11
Pfizer, EUA	10
Sankyo Co., Japão	10

Tabela 9: Principais detentores de patentes de Valsartana no Mundo. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

Nota-se que a maior depositante, Novartis, possui mais que o dobro de patentes depositadas que a segunda empresa (Bristol-Myers Squibb) neste ranking, possuindo 44 patentes de formulação/composição e 3 de produção.

5.2.7. Patenteamento no Brasil

O Brasil não é foco de depósitos de patentes de Valsartana, tendo em vista que das 576 patentes depositadas no mundo, foram encontradas apenas 78 no Brasil sendo 30 de formulação/composição. Dentre essas patentes, houve duas onde o objeto de patenteamento é a produção do fármaco, porém sem o detalhamento da rota.

A Tabela 10 apresenta os principais depositantes no Brasil. Destaca-se, assim como na rivastigmina, os laboratórios Novartis e Pfizer.

Detentor	Número de Patentes
Novartis A. G.	28
Pfizer	7
Bristol-Myers Squibb Co	4
Irm LLC	4

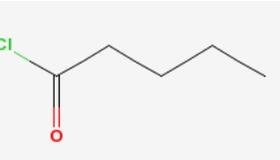
Tabela 10: Principais detentores de patentes de Valsartana no Brasil. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

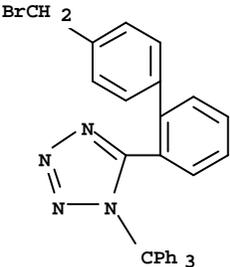
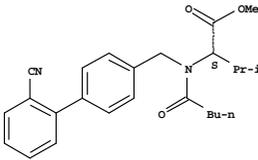
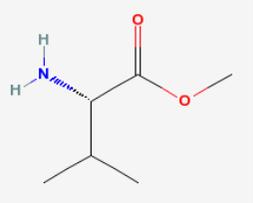
Das patentes cujo depositante foi a Novartis, verificou-se que 18 são formulação/composição e duas são de produção. Nota-se um forte interesse deste laboratório suíço no Brasil, visto que 41% das patentes por ele depositada internacionalmente foram protegidas também no Brasil.

5.2.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves)

Analisando um total de 31 patentes que apresentam rotas de produção da valsartana, foram identificadas 41 rotas. Através dessas rotas foi possível levantar o envolvimento de 76 moléculas distintas que entram na produção da mesma.

Foram selecionadas as moléculas que apareceram mais de seis vezes, ou seja, sete moléculas chaves que são apresentadas na Tabela 11 juntamente com os respectivos CAS, Estrutura Molecular, Nomenclatura IUPAC, frequência em que essa molécula apareceu nas rotas de produção e nas patentes analisadas da valsartana além dos produtores no mundo segundo o DWCP, 2007 e os detentores das patentes.

CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
638-29-9		Pentanoyl chloride	29 rotas 24 patentes	<ul style="list-style-type: none"> - 2 patentes - Dipharma S.P.A., Italy - 2 patentes - Zentiva, A.S., Czech Rep. - 2 patentes - Enantia, S. L., Spain - Vita Cientifica, S.L., Spain - Societa Italiana Medicinali Scandicci, Italy - Padi, Pratap Reddy; Bollikonda, Satya Narayana; Jasty, Ananda Mohan; Yasareni, Suma Latha; Parmar, Vishal Dayaram, Índia - Dr. Reddy's Laboratories Limited, Índia - Lupin Limited, Índia - Cipla Limited, Índia - Ipca Laboratories Ltd., Índia - Torrent Pharmaceuticals Ltd., Índia - Aurobindo Pharma Limited, Índia - Alembic Limited, Índia - Changzhou Pharmaceutical, China - Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd., China - Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., China - Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., China - Teva Pharmaceuticals USA - Novartis A.-G., Switz. - Belupo-Lijekovi Kozmetika D.D., Croatia - Krka, D.D., Novo Mesto, Slovenia 	<p>Índia: 5 China: 3 França: 1 Alemanha: 1 Grã-Bretanha: 1 Suíça: 1</p>

CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
124750-51-2		5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl)-1H-Tetrazole	11 rotas 9 patentes	- 2 patentes - Zentiva, A. S., Czech Rep - Aurobindo Pharma Limited, Índia - Lupin Limited, Índia - Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd., China - Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., China - Teva Pharmaceuticals USA, Inc. - Krka, D.D., Novo Mesto, Slovenia - Cipla Limited, Índia; Curtis, Philip Anthony	China: 9
137863-90-2		L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl ester	7 rotas 7 patentes	- 2 patentes - Alembic Limited, Índia - Ranbaxy Laboratories Limited, Índia - Padi, Pratap Reddy; Bollikonda, Satya Narayana; Jasty, Ananda Mohan; Yasareni, Suma Latha; Parmar, Vishal Dayaram, Índia - Torrent Pharmaceuticals Ltd., Índia - Dr. Reddy's Laboratories Limited, Índia - Pharmaceutical Co., Ltd., China	Não foram localizados
4070-48-8		L-Valine, methyl ester	6 rotas 6 patentes	- Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd., China - Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., China - Teva Pharmaceuticals USA, Inc. - Belupo-Lijekovi Kozmetika D.D., Croatia - Alembic Limited, Índia - Societa Italiana Medicinali Scandicci, Italy	Não foram localizados

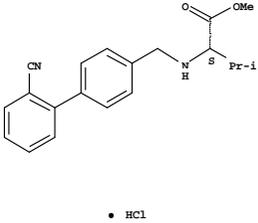
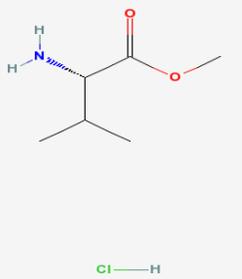
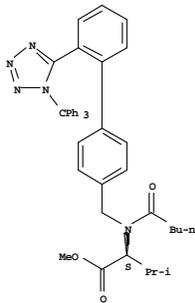
CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
482577-59-3	 <p>• HCl</p>	L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride	6 rotas 5 patentes	<ul style="list-style-type: none"> - Padi, Pratap Reddy; Bollikonda, Satya Narayana; Jasty, Ananda Mohan; Yasareni, Suma Latha; Parmar, Vishal Dayaram, Índia - Torrent Pharmaceuticals Ltd., Índia - Satyanarayana Reddy, Manne; Kishore Kumar, Muppa; Rama Subba Reddy, Karamala, Índia - Dr. Reddy's Laboratories Limited, Índia - Pharmaceutical Co., Ltd., China 	Não foram localizados
6306-52-1	 <p>Cl—H</p>	L-Valine, methyl ester, hydrochloride	6 rotas 6 patentes	<ul style="list-style-type: none"> - Vita Cientifica, S.L., Spain - Enantia, S. L., Spain - Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd., China - Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., China - Krka, D.D., Novo Mesto, Slovenia - Aurobindo Pharma Limited, Índia 	China: 11 Suíça: 3 EUA: 2 Ucrânia: 1
781664-81-1		L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester	6 rotas 5 patentes	<ul style="list-style-type: none"> - Teva Pharmaceuticals USA, Inc. - Enantia, S. L., Spain - Krka, D.D., Novo Mesto, Slovenia - Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., China - Aurobindo Pharma Limited, Índia 	Não foram localizados

Tabela 11: Moléculas Chaves da Valsartana

Para melhor visualização da freqüência de patenteamento por depositante, foi organizada a Tabela 12 onde são apresentados os depositantes, as respectivas moléculas chaves através do CAS, o numero da patente e rota constantes no Anexo A (em meio digital) e uma análise sobre os depositantes.

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Alembic Limited, Índia	638-29-9	14	A Alembic apresentou três moléculas distintas em 3 patentes. Destaque para a molécula chave cujo CAS é 137863-90-2 que apareceu em duas patentes.
	137863-90-2	19	
	137863-90-2	20	
	4070-48-8	14	
Aurobindo Pharma Limited, Índia	638-29-9	24	Em uma única patente da Aurobindo Pharma foram identificados quatro moléculas chaves.
	124750-51-2	24	
	6306-52-1	24	
	781664-81-1	24	
Belupo-Lijekovi Kozmetika D.D., Croatia	638-29-9	7	Destacou-se uma patente da Belupo-Lijekovi Kozmetika, pois apareceram duas moléculas chaves.
	4070-48-8	7	
Cipla Limited, Índia; Curtis, Philip Anthony	638-29-9	29	Uma patente da Cipla apresentou duas moléculas chaves
	124750-51-2	29	
Dipharma S.P.A., Italy	638-29-9	8	A Dipharma patenteou duas rotas de síntese da valsartana utilizando a mesma molécula, cujo CAS é 638-29-9
	638-29-9	18	
Dr. Reddy's Laboratories Limited, Índia	638-29-9	28	Em uma única patente identificada do laboratório Índiano Dr. Reddy foram encontradas 3 moléculas chaves distintas
	137863-90-2	28	
	482577-59-3	28	
Enantia, S. L., Spain	638-29-9	11.1	Em duas patentes cujo depositante é a Enantia foram encontradas 3 moléculas chaves. Destaque para a molécula 638-29-9 que está presente em duas rotas da mesma patente (11) e em uma outra patente (17)
	638-29-9	11.2	
	6306-52-1	11.2	
	781664-81-1	11.2	
	638-29-9	17.2	
Ipca Laboratories Ltd., Índia	638-29-9	13	A Ipca so apresentou uma patente com uma molécula relevante

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Krka, D.D., Novo Mesto, Slovenia	638-29-9	16	Quatro moléculas chaves foram identificadas em uma única patente da Krka
	124750-51-2	16	
	6306-52-1	16	
	781664-81-1	16	
Lupin Limited, Índia	638-29-9	27	Foi identificada uma patente da Lupin Limited que utiliza duas moléculas chaves para a síntese de valsartana.
	124750-51-2	27	
Novartis A.-G., Switz.	638-29-9	5	A Novartis patenteou uma rota de síntese onde utilizou a molécula cujo CAS é 638-29-9.
Padi, Pratap Reddy; Bollikonda, Satya Narayana; Jasty, Ananda Mohan; Yasareni, Suma Latha; Parmar, Vishal Dayaram, Índia	638-29-9	12	Três moléculas chaves foram identificadas em uma patente depositada por Padi, Pratap Reddy; Bollikonda, Satya Narayana; Jasty, Ananda Mohan; Yasareni, Suma Latha; Parmar, Vishal Dayaram
	137863-90-2	12	
	482577-59-3	12	
Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou Pharmaceutical Factory No.4, China	638-29-9	1	Identificação de três moléculas chaves em uma patente depositada pela Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou Pharmaceutical Factory No.4
	137863-90-2	1	
	482577-59-3	1	
Ranbaxy Laboratories Limited, Índia	137863-90-2	10.1	A Ranbaxy patenteou uma rota utilizado a molécula 137863-90-2.
Satyanarayana Reddy, Manne; Kishore Kumar, Muppa; Rama Subba Reddy, Karamala, Índia	482577-59-3	25.1	A mesma molécula foi utilizada em duas rotas de uma única patente depositada por Satyanarayana Reddy, Manne; Kishore Kumar, Muppa; Rama Subba Reddy, Karamala
	482577-59-3	25.2	
Societa Italiana Medicinali Scandicci, Italy	638-29-9	26	Duas moléculas chaves foram identificadas em uma patente da Societa Italiana Medicinali Scandicci
	4070-48-8	26	
Teva Pharmaceuticals USA, Inc.	638-29-9	3	A Teva Pharmaceutical, depositou uma patente que utiliza três moléculas chaves para a síntese de valsartana
	124750-51-2	3	
	4070-48-8	3	
	781664-81-1	3	
Torrent Pharmaceuticals Ltd., Índia	638-29-9	21	Três moléculas chaves foram identificadas em uma patente de síntese depositada pela Torrent
	137863-90-2	21	
	482577-59-3	21	

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., China	638-29-9	22.1	Em uma mesma patente depositada pela Tu, Yongjun; Zhang, Yi; Cheng, Rongde; Li, Meijun; Gao, Wei., foram identificadas duas rotas de síntese e a utilização de cinco moléculas chaves
	638-29-9	22.2	
	124750-51-2	22.1	
	124750-51-2	22.2	
	4070-48-8	22.2	
	6306-52-1	22.1	
	781664-81-1	22.1	
	781664-81-1	22.2	
Vita Científica, S.L., Spain	638-29-9	9.1	A Vita depositou uma patente com diferentes rotas, sendo que a molécula 638-29-9 foi utilizada em três dessas rotas
	638-29-9	9.2	
	638-29-9	9.3	
	6306-52-1	9.1	
Zentiva, A. S., Czech Rep	638-29-9	2	Duas patentes depositadas pela Zentiva utilizam duas moléculas chaves
	124750-51-2	2	
	638-29-9	23	
	124750-51-2	23	
Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., China	638-29-9	31	A Zhejiang Huahai Pharmaceutical apresentou duas patentes de síntese com diversas rotas. O destaque foi para a molécula 638-29-9 que foi identificada em três dessas rotas
	638-29-9	15.1	
	638-29-9	15.2	
	124750-51-2	15.1	
	124750-51-2	15.2	
	4070-48-8	15.2	
6306-52-1	15.1		

Tabela 12: Elaboração própria com dados das rotas de síntese patenteadas de Valsartana presentes no Anexo A.

5.3. BISSULFATO DE CLOPIDOGREL

5.3.1. Informações Gerais

Bissulfato de Clopidogrel

CAS: 120202-66-6

Nomenclatura IUPAC: Thieno[3,2-c]piridina-5(4H)-ácido acético, α -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-, metil éster, (α S)-, sulfato (1:1)

Sinónímias: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (S)-, sulfate (1:1); (S)-(+)-Clopidogrel hydrogensulfate; (S)-(+)-Methyl (2-chlorophenyl)(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyrid-5-yl)acetate bisulfate; (S)-(+)-Methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate hydrogen sulfate; Clopidogrel bisulfate; Clopidogrel hemisulfate; Clopidogrel hydrogen sulfate; Iscover; Methyl (S)-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)(2-chlorophenyl)ethanoate hydrogen sulfate; Plavix; SR 25990C

Fórmula Molecular: C₁₆H₁₈ClNO₆S₂

Clopidogrel

CAS: 113665-84-2

Nomenclatura IUPAC: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihidro-, methyl ester, (α S)

Sinónímias: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (S)-; (+)-(S)-Clopidogrel; (S)-(+)-Methyl (2-chlorophenyl)(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyrid-5-yl)acetate; (S)-Clopidogrel; (S)-Methyl α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)- α -(o-chlorophenyl)acetate; Clopidogrel; Methyl (2S)-(2-chlorophenyl)(6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl)acetate; SR 25990; Zyllt

Fórmula Molecular: C₁₆H₁₆ClNO₂S

Fórmula Estrutural:

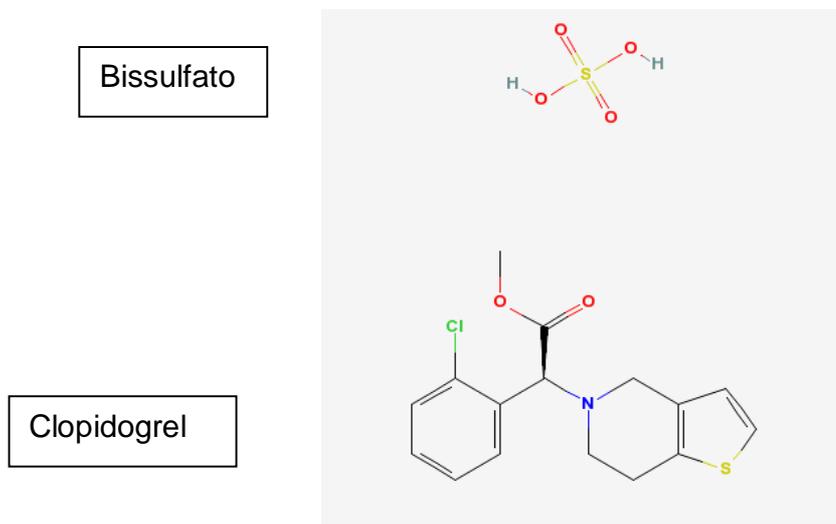


Figura 3: Estrutura do Bissulfato de Clopidogrel. Fonte:ChemBio, acesso em 22 de março de 2009.

O sal, Bissulfato de Clopidogrel, cuja classe terapêutica é antitrombótico, funcionando como um antiagregante plaquetário prescrito comumente para prevenir a ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico (derrame) ou outras doenças decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos como a trombose. Sua ação opõe a aglutinação das plaquetas no sangue, evitando a formação de coágulos.

5.3.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais

Segundo o Diretório de Produtores Internacionais de Produtos Químicos (DWCP), em 2007, 48 empresas fabricavam o fármaco Bissulfato de Clopidogrel, e 25 empresas produzem o Clopidogrel, como pode ser observado nos Gráfico 9 e Gráfico 10.

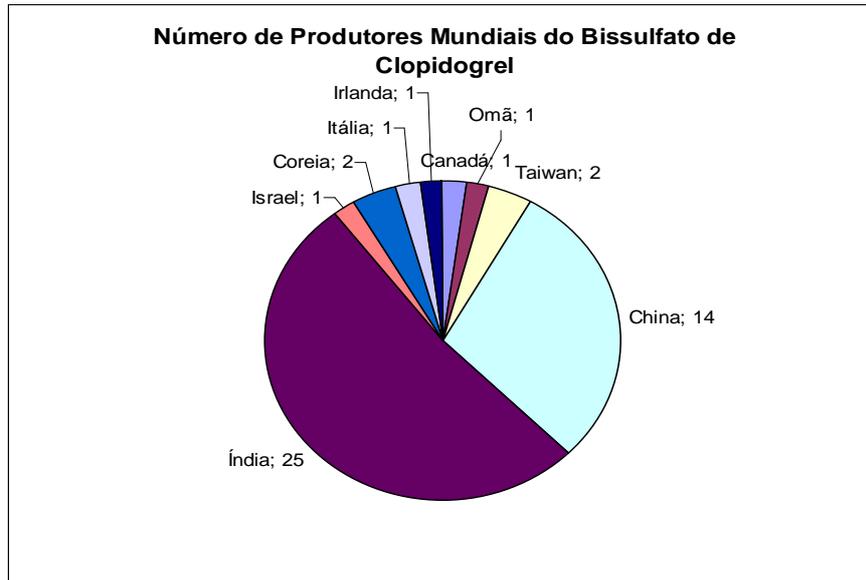


Gráfico 9: Número de produtores por país de Bissulfato de Clopidogrel. Fonte: DWCP, 2007

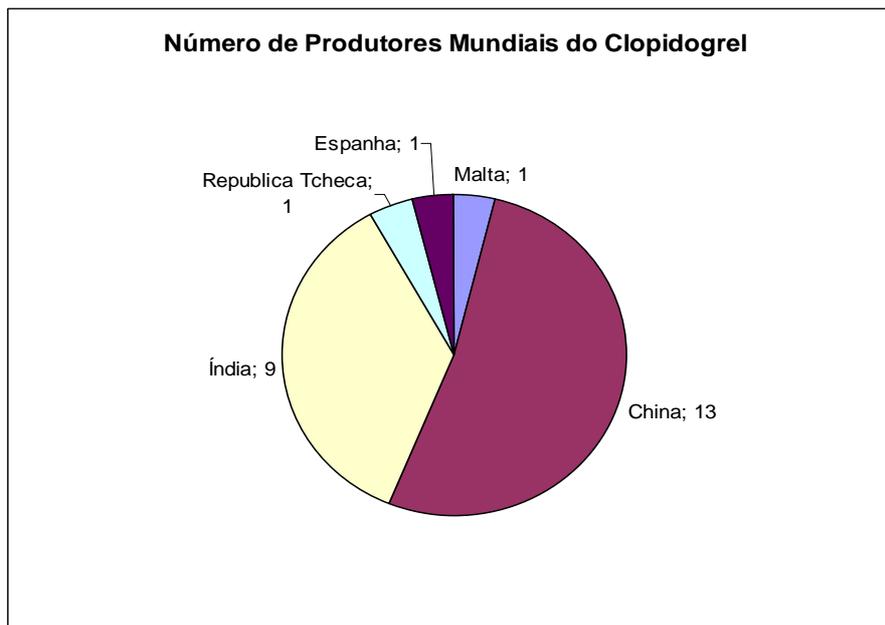


Gráfico 10: Número de produtores por país de Clopidogrel. Fonte: DWCP, 2007

Vale mencionar que 5 empresas produzem tanto o bissulfato de clopidogrel, quanto o clopidogrel, sendo que 4 delas estão localizadas na China e uma na Índia.

Apesar da não produção nacional do farmoquímico bissulfato de clopidogrel, quatro laboratórios farmacêuticos comercializam o medicamento, Medley, Sandoz, Bristol-Myers Squibb e Sanofi-Aventis com os seguintes nomes comerciais Lopigrel, Plagrel, Iscover e Plavix respectivamente, segundo o Diretório de Especialidades Farmacêuticas 2008/09.

5.3.3. Informações de Mercado

Dados referentes à importação brasileira do medicamento bissulfato de clopidogrel no ano de 2007 refletem grande dependência externa deste medicamento. Ao realizar a abertura da NCM 3004.90.79 cuja descrição é outros medicamentos com compostos heterocíclico etc, em doses, verificou-se que a importação no período foi superior a US\$22 milhões proveniente principalmente da França.

5.3.4. Primeira Patente

A primeira patente da molécula de clopidogrel datada de 1988, sob o número JP63203684-A foi depositada pela Sanofi. Sendo assim, esta patente expirou em 2008, abrindo para a produção de genéricos. Segundo o site da ANVISA⁷, existem 3 laboratórios comercializando medicamentos contendo o princípio ativo bissulfato de clopidogrel como genéricos. São eles: Medley, Sandoz e a própria Sanofi.

Havia pretensão por parte da Sanofi de estender o prazo de proteção do Clopidogrel até 2013 devido a concessões de pipeline, mas o pedido foi negado pela justiça e tornou-se genérico no Brasil.

O título, detentor, número, ano e resumo da primeira patente são apresentados a seguir:

Título: Preparation of d- α -5-(4,5,6,7-tetrahydro[3,2-c]thienopyridyl)-2-(chlorophenyl) acetic acid methyl ester as an antithrombotic.

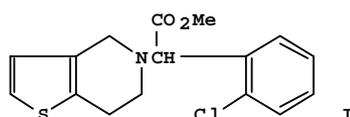
Número de Patente: JP63203684 -A

⁷ Acesso em 7 de abril de 2009.

Detentor: SANOFI

Ano: 1988

Resumo: The title compd. d-(I) inhibiting blood platelet aggregation was prepd. by resoln. of dl-I with an optically active acid. dl-I (0.0994 mol) was dissolved in 150 mL Me₂CO and 0.0397 mol l-camphor-10-sulfonic acid (II), H₂O was added. The resulting clear soln. was left to stand at room temp. After 48 h some crystals were formed. The mixt. was concd. to 50 mL and was kept at room temp. for 24 h to give 55% (based on dl-I) l.II salt which was recrystd. from 50 mL Me₂CO to give 88% salt. The latter in H₂O was cooled to 5° and made alk. with satd. NaHCO₃ and extd. with CH₂Cl₂ to give quant. d-I. Platelet rich plasma prepd. from blood samples of rats who were administered with dl-I 4.48, d-I 5, and l-I 40 mg/kg orally 2 h prior to blood sampling inhibited ADP-induced blood platelet aggregation by 30, 67, and 13% resp.



5.3.5. *Série Histórica*

Foram depositadas no mundo até 2008, segundo o SciFinder, 601 patentes tendo como objeto de patenteamento o clopidogrel e/ou o bissulfato de clopidogrel, seja na produção, formulação, composição, uso ou aplicação.

Como pode ser verificado no Gráfico 11, existe uma forte tendência de crescimento de patenteamento devido a consagração do clopidogrel como medicamento eficaz. Vale ressaltar que, por atraso de indexação na base, pode-se haver mais patentes no ano de 2008 ainda não contabilizadas. Dentre todas as patentes, 189 são formulação/composição e 101 tem como objeto a produção do fármaco, e, destas, 23 apresentam rotas de síntese detalhadas.

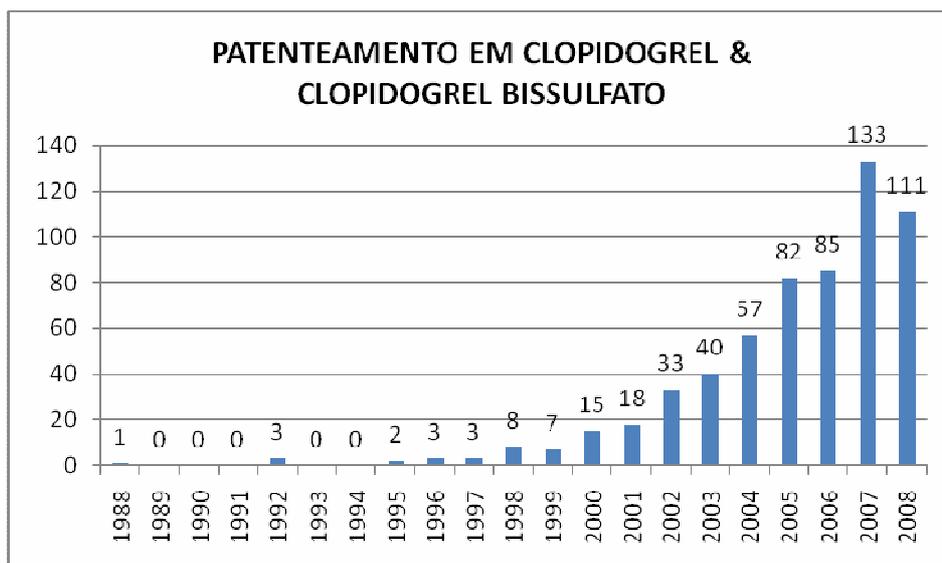


Gráfico 11: Série Histórica do patenteamento em Clopidogrel & Bissulfato de Clopidogrel. Fonte: elaboração própria a partir de dados do Scifinder

5.3.6. Principais Detentores

Os principais detentores de patentes depositadas no mundo de 1988 a 2008 com foco em clopidogrel e bissulfato de clopidogrel podem ser verificados na Tabela 13. Como pode ser observado, a Sanofi, que foi a detentora da primeira patente deste fármaco, continuou a investir no mesmo, de tal forma que é a segunda maior patenteadora, ficando atrás apenas da Bristol-Myers Squibb que possui 44 patentes no assunto. A empresa que mais possui patentes relativas à produção é a Sanofi Aventis com 10.

Detentor	Número de Patentes
Bristol-Myers Squibb Co., EUA	44
Sanofi Aventis, França	25
Merck & Co., Alemanha	17
IRM LLC, Bermuda	11
Cadila Healthcare Limited, Índia	9
Teva Pharmaceutical Industries, Israel	9
Schering Corporation, EUA	8
Wockhardt Ltd, Índia	8

Tabela 13: Principais detentores de patentes de Bissulfato de Clopidogrel no Mundo. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

5.3.7. Patenteamento no Brasil

Apesar do alto número de patentes depositadas no mundo com foco em clopidogrel e seu bissulfato seja na formulação, composição, uso ou produção, apenas 70 foram depositadas no Brasil, dentre estas, 13 são de formulação/composição e 12 tinham como objeto a produção do fármaco, e em 3 constam rotas de síntese detalhada, sendo os depositantes destas são Cadila Healthcare Limited, Hanmi Pharm. Co. e Sanofi Aventis.

A Tabela 14 mostra os principais detentores de patentes sobre clopidogrel concedidas no Brasil. Verifica-se que essas empresas são responsáveis por mais de 44% das patentes.

Detentor	Número de Patentes
Sanofi Aventis	16
Merck & Co.	7
Bristol-Myers Squibb Co.	4
IRM LLC	4

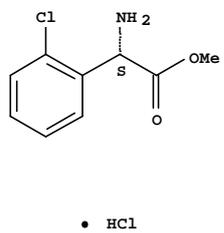
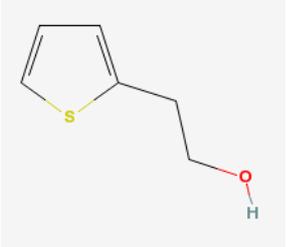
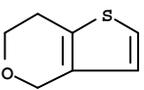
Tabela 14: Principais detentores de patentes de Bissulfato de Clopidogrel no Brasil. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

A maior detentora de patentes, Sanofi Aventis, apresenta 16 patentes, destas 6 são de formulação/composição e 8 são de produção.

5.3.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves)

Analisando um total de 23 patentes que apresentam rotas de produção do clopidogrel, foram identificadas 57 rotas. Através dessas rotas foi possível levantar o envolvimento de 84 moléculas distintas que entram na produção do mesmo.

Foram selecionadas as moléculas que apareceram mais vezes, ou seja, sete moléculas chaves que são apresentadas na Tabela 15 juntamente com os respectivos CAS, Estrutura Molecular, Nomenclatura IUPAC, a frequência em que essa molécula apareceram nas rotas de produção e patentes do clopidogrel, além dos países produtores localizados no DCWP, 2007

CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência nas rotas	Produtores Mundiais
213018-92-9		(αS)- Benzeneacetic acid, α-amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride	20 rotas 2 patentes (detentores diferentes)	Não foram localizados
5402-55-1		2-Thiopheneethanol	10 rotas 1 patente	China: 7 Índia: 3 França: 2 EUA: 1 Bélgica: 1 Alemanha: 1 Grã-Bretanha: 1
865187-86-6		6,7-dihydro-4H-Thieno[3,2-c]pyran	10 rotas 1 patente	Não foram localizados

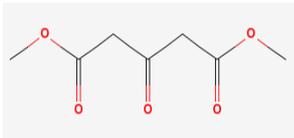
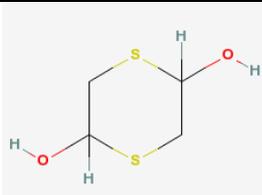
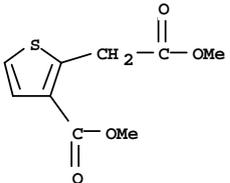
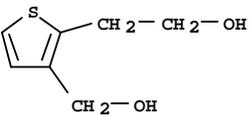
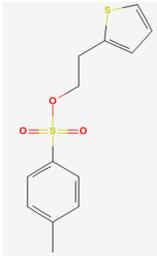
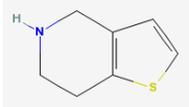
CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência nas rotas	Produtores Mundiais
1830-54-2		Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester	8 rotas 1 patente	China: 6 Índia: 6 EUA: 2 França: 1 Alemanha: 1 Grã Bretanha: 1 Suíça: 1
40018-26-6		1,4-Dithiane-2,5-diol	8 rotas 1 patente	China: 3 EUA: 2 Japão: 1 Alemanha: 1
865187-80-0		2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester	8 rotas 1 patente	Não foram localizados
865187-81-1		3-(hydroxymethyl)-2-Thiopheneethanol	8 rotas 1 patente	Não foram localizados

Tabela 15: Moléculas Chaves do Clopidogrel

Ao analisar os resultados da Tabela 15, verificou-se que todas essas moléculas estavam inseridas em uma mesma patente, que possuía um total de 18 rotas. Tendo em vista esse resultado, foi realizado um novo levantamento de moléculas chaves, excluindo essa patente em questão para que fosse possível identificar moléculas que apareceram mais de vezes em patentes distintas. Assim as novas moléculas chaves são apresentados na Tabela 16.

CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
40412-06-4		2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate)	7 rotas 4 patentes	- Zydus Research Center, Cadila Health Care Ltd., Índia - Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia - Orchid Chemicals & Pharmaceuticals, Limited, Índia - Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., China	Não foram localizados
54903-50-3		4,5,6,7-tetrahydro-Thieno[3,2-c]pyridine	6 rotas 4 patentes	- Cadila Healthcare Limited, Índia - Battula, Srinivasa Reddy, Índia - SANOFI, Fr - Huaibei Huike Pharmaceutical Co., Ltd, China	Índia: 1
28783-41-7		4,5,6,7-tetrahydro-Thieno[3,2-c]pyridine, hydrochloride	6 rotas 4 patentes	- Generics UK Limited, UK - Battula, Srinivasa Reddy, Índia - SK Chemicals Co., Ltd., S. Korea - Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., China	Taiwan: 1 China: 5 Índia: 2

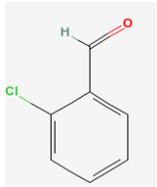
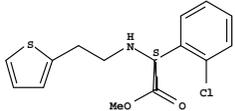
CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Freqüência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
89-98-5		2-cloro-Benzaldeido	5 rotas 4 patentes	- Generics UK Limited, UK - Cadila Healthcare Limited, Índia - Huaibei Huike Pharmaceutical Co., Ltd., China	China: 15 Índia: 5 Japão: 4 Alemanha: 3 EUA: 2 Bélgica: 1 Grã-Bretanha: 1
141109-20-8		metil éster, (α S)-2-cloro- α - [[2-(2-thienyl)ethyl]amino]- Benzeneacetic acid,	5 rotas 4 patentes	- Zydus Research Center, Cadila Health Care Ltd., Índia - Orchid Chemicals & Pharmaceuticals, Limited, Índia - MSN Laboratories Limited, Índia - Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., China	Não foram localizados

Tabela 16: Moléculas chaves do Clopidogrel, excluindo as rotas presentes na patente de número 15 presente no anexo A.

Para analisar a freqüência de patenteamento por depositante, foi organizada a Tabela 17 onde são apresentados os depositantes, as respectivas moléculas chaves através do CAS, o numero da patente e rota constantes no Anexo A (em meio digital) e considerações sobre os depositantes.

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Battula, Srinivasa Reddy, Índia	54903-50-3	1.2	Duas moléculas chaves foram identificadas em uma mesma patente da Battula, Srinivasa Reddy, porém em rotas distintas.
	28783-41-7	1.1	
Cadila Healthcare Limited, Índia	54903-50-3	22	Uma mesma patente e rota da Cadila Healthcare apresentou duas moléculas chaves na síntese do clopidogrel
	89-98-5	22	
Generics UK Limited, UK	28783-41-7	16	Duas moléculas chaves foram identificadas na patente depositada pela Generics UK.
	89-98-5	16	
Huaibei Huike Pharmaceutical Co., Ltd., China	54903-50-3	13.1	Três rotas presentes em uma mesma patente da Huaibei apresentou duas moléculas chaves.
	54903-50-3	13.2	
	54903-50-3	13.3	
	89-98-5	13.1	
	89-98-5	13.2	
	89-98-5	13.3	
MSN Laboratories Limited, Índia	141109-20-8	3	Identificou-se pela rota de síntese em patente depositada pela MS Laboratories uma molécula chave.
Orchid Chemicals & Pharmaceuticals, Limited, Índia	40412-06-4	4.1	Duas moléculas chaves foram identificadas uma patente com diferentes rotas depositada pela Orchid Chemical & Pharmaceutical. Destaca-se a molécula 40412-06-4 que é utilizada em quatro rotas distintas.
	40412-06-4	4.2	
	40412-06-4	4.3	
	40412-06-4	4.4	
	141109-20-8	4.1	
	141109-20-8	4.2	
SANOVI, Fr	54903-50-3	23	A Sanofi é a patenteadora de uma rota de síntese que utiliza a molécula chave 5403-50-3
Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., China	40412-06-4	8	Duas patentes com o mesmo depositante, Shenzhen Salubris Pharmaceuticals, utilizam duas moléculas chaves distintas para a síntese do clopidogrel
	141109-20-8	7	
SK Chemicals Co., Ltd., S. Korea	28783-41-7	10.1	Uma mesma patente da SK Chemical apresentou duas rotas diferentes com o uso de uma mesma molécula.
	28783-41-7	10.2	

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia	40412-06-4	19	Uma patente depositada pela Sun Pharmaceutical utiliza uma molécula chave.
Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., China; Chengdu Organic Chemicals Co., Ltd., Chinese Academy of Sciences	28783-41-7	6.1	Duas rotas de uma mesma patente da Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., China; Chengdu Organic Chemicals Co., Ltd., Chinese Academy of Sciences utilizam uma mesma molécula para a síntese do clopidogrel.
	28783-41-7	6.2	
Zydus Research Center, Cadila Health Care Ltd., Índia	40412-06-4	11	A Zydus Research Center foi identificada como a depositante de uma patente que utiliza duas moléculas chaves.
	141109-20-8	11	

Tabela 17: Elaboração própria com dados das rotas patenteadas e analisadas de clopidogrel presentes no Anexo A.

5.4. ÁCIDO ZOLEDRÔNICO

5.4.1. Informações Gerais

CAS: 118072-93-8

Nomenclatura IUPAC: ácido (1-hidroxi-2-imidazol-1-il-1-fosfonoetil)fosfônico

Sinônímias: Phosphonic acid, [1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]bis-(9CI); (1-Hydroxy-2-imidazol-1-ylethylidene)diphosphonic acid; 1-Hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene-1,1-bisphosphonic acid; 2-(Imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1,1'-ethylidenediphosphonic acid; CGP 42446; ZOL 446; Zoledronate; Zoledronic acid; Zometa

Fórmula Molecular: C₅H₁₀N₂O₇P₂

Fórmula Estrutural:

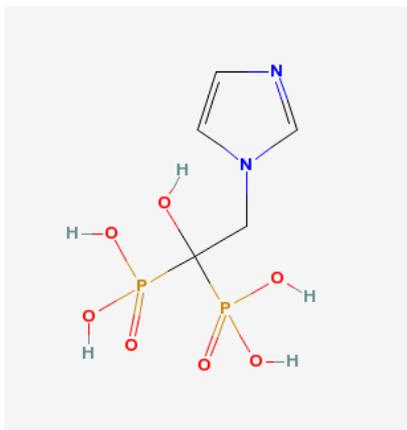


Figura 4: Estrutura do ácido zoledrônico. Fonte:ChemBio, acesso em 22 de março de 2009.

O ácido zoledrônico pertence a uma nova classe de amino-bisfosfonatos que são utilizadas para reduzir a quantidade de cálcio no sangue em situações que este se encontra muito elevado. Isto pode acontecer devido ao fato de os tumores poderem acelerar a renovação óssea normal de tal forma que aumenta a liberação de cálcio a partir do osso, conhecido por hipercalemia induzida por tumor. Este fármaco é um dos mais potentes inibidores da reabsorção óssea osteoclástica conhecida até o momento.

A ação seletiva dos bisfosfonatos no osso é baseada na sua elevada afinidade por osso mineralizado. Além de ser um inibidor muito potente da reabsorção óssea, o ácido zoledrônico também tem várias propriedades

antitumorais que poderiam contribuir para a sua eficácia global no tratamento da doença óssea metastática.

Este fármaco é indicado no tratamento da osteoporose e principalmente hipercalemia causada por câncer.

5.4.2. Informações dos Produtores Nacionais e Internacionais

Analisando o fármaco, verificou-se no Diretório de Produtores Internacionais de Produtos Químicos (DWCP) que no ano de 2007, no âmbito mundial, 29 empresas produzem o ácido zoledrônico comercialmente, conforme Gráfico 12.

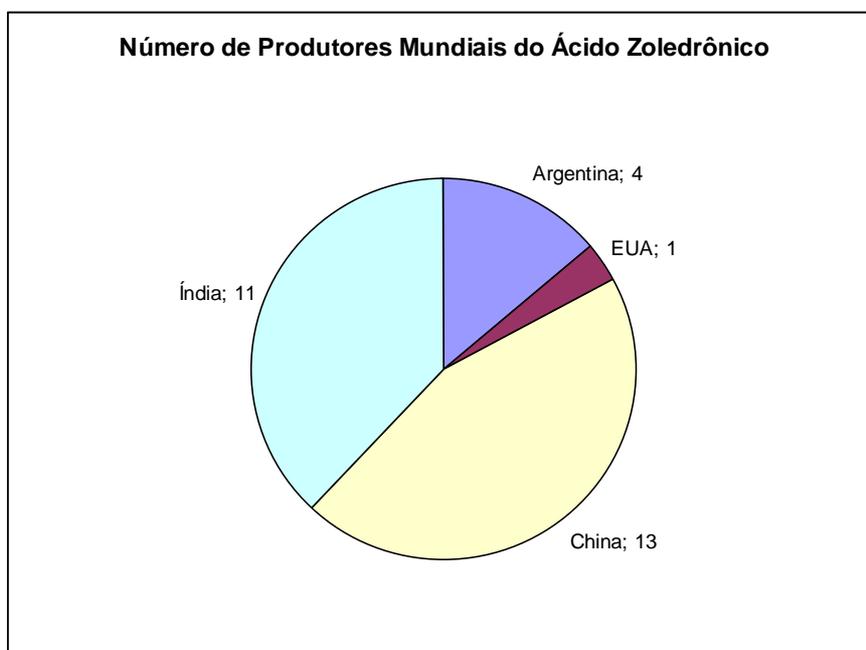


Gráfico 12: Número de produtores por país de Ácido Zoledrônico. Fonte: DWCP, 2007

Percebe-se a presença de cinco produtores do ácido zoledrônico no continente americano, sendo que quatro deles estão localizados na América Latina (na Argentina). A Índia corresponde a 38% da produção e a China por 45%.

Apenas a Novartis comercializa medicamentos contendo ácido zoledrônico no Brasil, segundo o Diretório de Especialidades Farmacêuticas 2008/09. Os

nomes comerciais são: Aclasta e Zometa, caracterizando um monopólio de mercado neste medicamento.

5.4.3. Informações de Mercado

A importação do medicamento cujo princípio ativo é o ácido zoledrônico se dá pela NCM 3004.90.69 cuja descrição é Outros Medicamentos com compostos Hererociclicos Heteroátomo de Nitrogênio, em doses. Em 2007 foi importado aproximadamente US\$ 21 milhões deste medicamento proveniente da Suíça.

5.4.4. Primeira Patente

A primeira patente do ácido zoledrônico foi concedida em 1988 no Japão pela antiga Ciba-Geigy, hoje conhecida como Novartis, após fusão com a Sandoz em 1996. Sendo assim, esta patente expirou em 2008, porém em consulta ao site da ANVISA⁸ não foram identificados medicamentos genéricos com este princípio ativo no mercado brasileiro.

Essa patente mostra a preparação de vários compostos dentre eles o ácido zoledrônico, como pode ser verificado pelo título e resumo da mesma a seguir:

Título: Preparation of alkylenediphosphonic acids and salts, and pharmaceutical compositions containing them.

Detentor: Ciba-Geigy A.G.

Número de Patente: JP63150291 - A

Ano: 1988

Resumo: $R_1CH_2CR_2(PO_3H_2)_2$ (I; R_1 = 5-membered heteroaryl comprising 2-4 N atoms or 1-2 N atoms plus an O or S atom with optional substituents; R_2 = H, OH, NH_2 , alkylthio, halo) and their salts, useful as pharmaceuticals, are prepd. PCl_3 was added to a mixt. of 0.053 mol imidazol-4-ylacetic acid HCl in 85% H_3PO_4 and PhCl at 100° to give 40% title acid I (R_1 = imidazol-4-yl, R_2 = OH) (II). A tablet formulation was prepd. from II. 2Na 100.0, lactose 100.0, corn starch 47.0, and Mg stearate 3.0 g.

⁸ Acesso em 7 de abril de 2009.

5.4.5. Série Histórica

A série histórica de patenteamento em ácido zoledrônico é apresentada no Gráfico 13 totalizando 419 documentos. Nota-se um aumento crescente a partir do ano de 1999, sendo que em 2005 o número de patentes depositadas duplicou em relação ao ano anterior formando um pico. Nos anos seguintes, de 2006 a 2008, houve uma oscilação crescente de depósitos no mundo. Dentre todas as patentes, 143 são de formulação/composição e, apenas, 29 têm como objeto a produção do fármaco, e, destas, 15 apresentam rotas de síntese detalhadas.

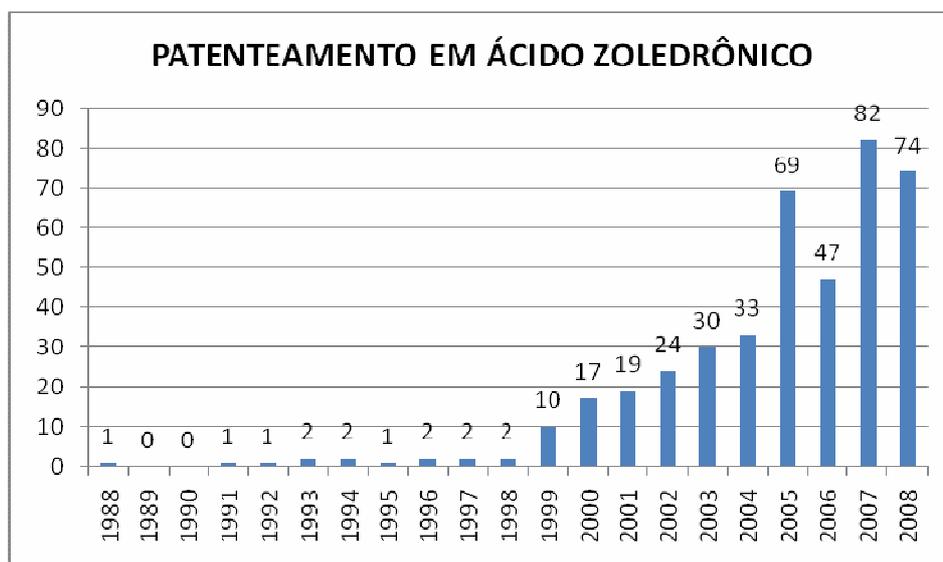


Gráfico 13: Série Histórica do patenteamento em Ácido Zoledrônico

5.4.6. Principais Detentores

A Tabela 18 apresenta os top's detentores de patentes focadas no ácido zoledrônico desde a primeira patente depositada em 1988.

A Novartis e a Merck são as empresas que mais investiram no princípio ativo em questão, somando juntas um total de 85 patentes. A Novartis, maior detentora de patentes no mundo, possui 14 delas referentes a composição/formulação.

Detentor	Número de Patentes
Novartis AG, Suíça	49
Merck & Co., Alemanha	36
Bayer Corporation, Alemanha	9
Novacea, EUA	9
F. Hoffman - La Roche AG, Suíça	7
Emisphere Technologies, EUA	6

Tabela 18: Principais detentores de patentes de Ácido Zoledrônico no Mundo. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

5.4.7. Patenteamento no Brasil

O Brasil apresenta apenas 66 patentes do ácido zoledrônico sendo que nenhuma é relativa à produção do mesmo e 26 são de formulação/composição.

Assim como na visão mundial, o maior detentor de patentes relacionadas a este fármaco no Brasil é a Novartis, totalizando 18, sendo 7 de formulação/composição. O grande interesse da Novartis em depositar patentes no Brasil advém do fato de apenas este laboratório comercializar medicamentos contendo este princípio ativo no território nacional.

Detentor	Número de Patentes
Novartis AG	18
Emisphere Technologies	4
Blue Membranes GmbH	3
The Procter & Gamble Company	3
UMD	3

Tabela 19: Principais detentores de patentes de Ácido Zoledrônico no Brasil. Fonte: elaboração própria com dados do SciFinder

5.4.8. Identificação dos Principais Intermediários (Moléculas Chaves)

Após análise das 15 patentes com rota de síntese do ácido zoledrônico detalhadas, foram identificadas 16 rotas para a produção do ácido zoledrônico. Através dessas rotas foi possível levantar o envolvimento de 15 moléculas distintas que entram na produção do mesmo.

Foram selecionadas as moléculas que apareceram mais de três vezes, ou seja, três moléculas chaves que são apresentadas na Tabela 20 juntamente com os respectivos CAS, Estrutura Molecular, Nomenclatura IUPAC, frequência em que essas moléculas apareceram nas rotas de produção do ácido zoledrônico além dos países produtores do mesmo e dos detentores de patentes das rotas analisadas.

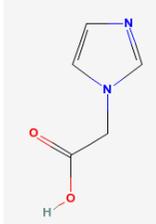
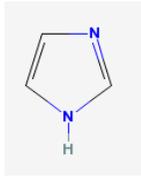
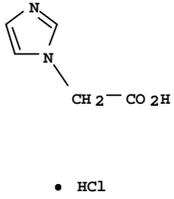
CAS	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC	Frequência	Detentores de Patentes em Rotas	Produtores Mundiais
22884-10-2		1H-Imidazol-1-ácido acético	10 rotas 10 patentes	- 2 patentes - Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia - Natco Pharma Limited, Índia - Jubilant Organosys Limited, Índia - Wockhardt Ltd., Índia - Chemi S.p.A., Italy - Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel - Gador S.A., Argent - Hovione Inter Limited, Switz.; Turner, Craig, Robert - Albemarle Corporation, USA	China: 6 Índia: 1
288-32-4		1H-Imidazol	5 rotas 5 patentes	- Natco Pharma Limited, Índia - Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia - Wockhardt Ltd., Índia - Mailin Advanced Technology Development Co., Ltd., China - Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., China	China: 22 EUA: 5 Índia: 4 Alemanha: 3 Japão: 2
87266-37-3	 • HCl	1H-Imidazol-1-ácido acético, hidrócloride	4 rotas 4 patentes	- Mailin Advanced Technology Development Co., Ltd., Wuhan, China - Natco Pharma Limited, Índia - Lyogen Limited, Cyprus - Przedsiębiorstwo Produkcyjno-Wdrozeniowe IFOTAM Sp. z o.o., Pol	China: 1

Tabela 20: Moléculas Chaves do ácido Zoledrônico

A fim de visualizar a frequência de patenteamento por depositante, foi organizada a Tabela 21 onde são apresentados os depositantes, as respectivas moléculas chaves através do CAS, o número da patente e rota constantes no Anexo A (em meio digital) e uma breve análise sobre os depositantes.

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Albemarle Corporation, USA	22884-10-2	15	Albemarle Corporation depositou uma rota utilizando a molécula 22884-10-2
Chemi S.p.A., Italy	22884-10-2	1	Em uma patente depositada pela Chemi foi identificada a molécula 22884-10-2
Gador S.A., Argent	22884-10-2	11	Uso da molécula 22884-10-2 em uma rota de síntese depositada pela Gador.
Hovione Inter Limited, Switz.; Turner, Craig, Robert	22884-10-2	13	A Hovione Inter Limited, depositou uma patente para a síntese de ácido zoledrônico, onde matéria prima é a molécula de CAS 22884-10-2
Jubilant Organosys Limited, Índia	22884-10-2	10	Identificação da Jubilant Organosys como detentora de uma patente que utiliza a molécula 22884-10-2 para a síntese de ácido zoledrônico
Lyogen Limited, Cyprus	87266-37-3	7	A molécula de CAS 87266-37-3 é a matéria prima da rota depositada pela Lyogen Limited para síntese do ácido zoledrônico
Mailin Advanced Technology Development Co., Ltd., Wuhan, China	288-32-4	4	Verificou-se que duas moléculas chaves são utilizadas na mesma rota de síntese de uma patente depositada pela Mailin Advanced Technology Development Co
	87266-37-3	4	
Natco Pharma Limited, Índia	22884-10-2	5	Três moléculas chaves foram identificadas em uma patente da Natco Pharma Limited.
	288-32-4	5	
	87266-37-3	5	

Depositante	Moléculas Chaves (CAS)	Patente.Rota	Considerações
Przedsiębiorstwo Produkcyjno-Wdrozeniowe IFOTAM Sp. z o.o., Pol	87266-37-3	14	O depositante Przedsiębiorstwo Produkcyjno-Wdrozeniowe IFOTAM possui uma rota de síntese do ácido zoledrônico que utiliza a molécula chave cujo CAS é 87266-37-3
Sun Pharmaceutical Industries Limited, Índia	22884-10-2	3	Identificação de duas patentes da mesma detentora, Sun Pharmaceutical, apresentam a molécula 22884-10-2 como chave para a produção do ácido zoledrônico.
	22884-10-2	6	
	288-32-4	6	
Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel	22884-10-2	2	A Teva Pharmaceutical depositou uma rota que utiliza a molécula chave 22884-10-2
Wockhardt Ltd., Índia	22884-10-2	12	Em uma mesma patente da Wockhardt são encontradas duas moléculas chaves
	288-32-4	12	
Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., China	288-32-4	9.2	Em uma rota da patente da Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., constatou a utilização da molécula 288-32-4 para síntese do ácido zoledrônico.

Tabela 21: Elaboração própria com dados das rotas de patentes analisadas de ácido zoledrônico e presentes no Anexo A.

Conclusão

Tendo em vista as características brasileiras e principalmente a alta dependência externa por medicamentos, este trabalho teve como foco relacionar oportunidades em futuros genéricos no caso da rivastigmina, valsartana, bissulfato de clopidogrel e ácido zoledrônico. Para isso usou-se a ferramenta de prospecção tecnológica considerando a dinâmica de inovação de medicamentos no mundo.

Constatou-se que o Brasil não é alvo de patenteamento expressivo dos medicamentos apresentados neste trabalho. Isso pode ser justificado pela indústria farmacêutica brasileira não apresentar elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento, assim como pouca produção em escala de princípios ativos farmacêuticos.

Existe atratividade de futuros genéricos pela substituição de altos valores de importação e atuação terapêutica em alta demanda, uma vez que os medicamentos selecionados são utilizados para tratamento de doenças graves e crônicas, além do envelhecimento da população, possuindo assim uma tendência de uso crescente no país.

Foi verificada a existência de intermediários comuns para cada produtos nas rotas de sínteses das patentes analisadas. Sendo assim, é possível constatar que esses intermediários podem ser considerados moléculas chaves para a produção do princípio ativo.

Constatou-se o domínio asiático na produção dos princípios ativos para a fabricação dos medicamentos. Entretanto a importação brasileira desses medicamentos é proveniente da Europa. Sendo assim, pode-se concluir que a produção do fármaco é feita na Ásia e a formulação do medicamento esta concentrada na Europa, agregando alto valor ao produto que será exportado para outros países.

Vale ressaltar que existem rotas de sínteses cujas patentes não estão depositadas no Brasil, portanto, para essas o Brasil já poderia usar sua competência para iniciar produção.

No Brasil há os esforços do governo (com os Programas de Desenvolvimento Tecnológico) e também conhecimento existente nas universidades e em algumas empresas que, com certeza, poderão ser catalisadores para desenvolvimento de novos genéricos. Contribuindo assim para a redução no déficit da balança comercial brasileira de medicamentos.

Assim, este trabalho, representa uma amostra da necessidade de monitoramento sistemático de informação através da prospecção tecnológica e mercadológica como subsídios aos atores envolvidos (governo, empresas e pesquisadores), para a tomada de decisão de novas oportunidades em genéricos.

Este trabalho espera contribuir para o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INOVAR) coordenado pelo professor Eliezer J. Barreiro, no qual os autores fazem parte através do Sistema de Informação sobre a Indústria Química (SIQUIM/EQ/UFRJ).

Referências Bibliográficas

ARAÚJO, V.M.R.H. *“Uso da informação contida em patentes nos países em desenvolvimento”*. Ciência da Informação, v.13, n 1, p. 53-56, 1984.

CABRAL, L.L. *“Como acessar e utilizar a informação Tecnológica contida nos documentos de patentes”*. II Encontro de Propriedade Intelectual e Comercialização de Tecnologia, 1999.

CAPANEMA, L.; PALMEIRA FILHO, P. *“Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos. Perspectivas do Investimento 2007/2010”*. Rio de Janeiro: BNDES, 2007.

COATES, V. *et alli*. *“On the future of technological foresight. Technological Forecasting and Social Change”* v. 67, p. 1-17, 2001.

EGA HANDBOOK ON BIOSIMILAR MEDICINES European Generic Medicine Association, 2007.

GAMBARDELLA, A., *et alii*. *“Global competitiveness in pharmaceuticals: a European Perspective. Comissão de Bruxelas 2001”* (Report of the Enterprise Directorate General).

HOLOVAC, M. A. *“A balancing act in the United States Drug Industry: pioneer and generic drugs, the Orange Book, marketing protection and the US consumer”*. World Patent Information 26 p. 123–129, 2004.

HOMEDES, N.; UGALDE, A. *“Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries”*, Bulletin of the World Health Organization 83 p. 64-70, 2005.

JACOBZONE, S. *“Pharmaceutical policies in OECD countries: Reconciling social e industrial goals”*, nº40, OECD, 2000.

LIMA, J. P. R. *“Perfis Econômicos e Construção de Cenários de Desenvolvimento para o Estado de Pernambuco, com Ênfase na Mesorregião da Zona da Mata”* - Fármacos Relatório setorial integrante do Projeto “Economia de Pernambuco: Uma Contribuição para o Futuro”, Governo do Estado, Secretaria de Planejamento, PROMATA. Recife, 2005.

MAGALHÃES, J.L. de *“A estratégia da Produção de Medicamentos na Esfera Pública frente aos Programas de Saúde do Governo: o caso de Farmanguinhos”*, Tese de mestrado, 2007.

MAGALHÃES, L. C. G. *et alli*. *“Diretrizes para uma política industrial de medicamentos e farmoquímicos. Ipea”*, 2003b (Nota Técnica).

MEREDITH, P. *“Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution”*. *Clinical Therapeutics* Vol. 25, Nº. 11, 2003.

MITTELBACH, M. *“O sistema brasileiro de patentes”*. Anais do Seminário de Propriedade Intelectual, Belo Horizonte, p. 14, 1985.

OLIVEIRA, N B. *“Os fármacos e a saúde pública no Brasil: uma visão da Cadeia Produtiva”*, Seminário Temático Preparatório para a 3ª CNCTI, março, 2005.

OLIVEIRA, T. de; BOMTEMPO, J.V.; ALMEIDA E.L.F de; SILVA, C. H da. *“Prospecção tecnológica no mercado de combustíveis - o caso dimetil éter (DME)”*. Congresso ABIPTI, 2004, Belo Horizonte. Anais.

PLANO GESTOR INPI. *“Macrocenários Mundiais e Nacionais com Focalização na Propriedade Intelectual”*, Rio de Janeiro: Macroplan/INPI, p.162, 2002.

QUEIROZ, S. B. B. de. *“Entre a cruz e a espada: o acordo trips, a saúde pública e o licenciamento compulsório de fármacos pelo Brasil”*, anais XVI Congresso Nacional Conpedi, 2007.

SCIVOLETTO, R. *“Inovação Farmacêutica”*. Curso de Inovação Farmacêutica e Propriedade intelectual. São Paulo, dias 23 e 24 de março, 2004.

SILVA-SANTOS, A. *“Desenvolvimento de metodologia de prospecção tecnológica em documentos de patente e em contratos de transferência de tecnologia, como instrumentos para tomada de decisão: os casos das patentes de óleos essenciais e dos contratos da indústria brasileira de aromas e fragrâncias”*. Rio de Janeiro, 2005.

SOUSA, C. V.; SOUSA, E. V. E. *“Estratégias de Competição na Indústria Farmacêutica: das cadeias verticais as parcerias flexíveis”*. Anais ENEGEP - XXVII

Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Rio de Janeiro: Oficina das Letras, 2007

TEIXEIRA, F. *“Tudo o que você queria saber sobre patentes mas tinha vergonha de perguntar”*. Rio de Janeiro, Editado por: Clever Consultoria Empresaria. Ltda em co-edição com Multimais Editorial Produções Ltda, 1997.

Organização Mundial do Comercio, *“Declaration on the TRIPS agreement and public health”*, paragraph 4, Adopted on 14 November 2001 OMC.

Livros:

BUSS, P.M.; CARVALHEIRO, J.R.; CASAS, C.P.R. *“Medicamentos no Brasil Inovação e Acesso”*. 1ª Edição, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2008.

ANTUNES, A.M.S.; MAGALHÃES, J.L. de. *“Patenteamento & Prospecção Tecnológica no Setor Farmacêutico”*. 1ª edição, Editora Interciência, Rio de Janeiro, 2008.

ANTUNES, A.M.S.; MAGALHÃES, J.L. de. *“Oportunidades em Medicamentos Genéricos. A indústria Farmacêutica Brasileira”*. 1ª edição, Editora Interciência, Rio de Janeiro, 2008.

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comercio Exterior, Instituto Euvaldo Lodi *“O Futuro da Indústria de fármacos: a Perspectiva do Brasil”*, MDIC/STI:IEL/NCBrasília, 2004

The Merck Index; fourteenth edition. Merck& Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

Sites:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Acesso on line por: <http://www.anvisa.gov.br/>, dia 07 de abril de 2009.

Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (PRO GENÉRICOS). Acesso on line por: www.progenericos.org.br/, dia 18 de março de 2009.

Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (FEBRAFARMA). Acesso on line por: www.febrafarma.org.br/, dia 15 de março de 2009.

Associação Brasileira de Redes de Farmácias e Drogarias (ABRAFARMA), Acesso on line por: <http://www.abrafarma.com.br/>, dia 15 de março de 2009.

Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). Acesso on line por: www.inpi.gov.br/, dia 02 de abril de 2009.

Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA). Acesso on line por: <http://www.abifina.org.br/>, dia 16 de março de 2009.

Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA). Acesso on line por: www.interfarma.org.br/, dia 20 de março de 2009.

Intercontinental Marketing Services Health (IMS HEALTH). Acesso on line por: <http://www.imshealth.com/>, dia 25 de março de 2009.

Online Database of Chemicals from Around the World (CHEM BLINK). Acesso on line por: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, dia 22 de março de 2009.

Legislação:

Lei nº 9.787/1999

Lei nº 824-H/1991

Lei nº 5.772/1971

ANEXO A

ROTAS DE SÍNTESES DETALHADAS

Potencialização para a Política de Genéricos

Daniel Bicalho Hoefle
Flavia Maria Lins Mendes

Projeto de Final de Curso

Orientadora:
Adelaide Maria de Souza Antunes, D. Sc.

Abril de 2009

Anexo A

Este anexo contém as rotas de síntese detalhadas dos fármacos selecionados pelo trabalho identificadas em patentes na base de dados Scifinder Scholar.

Índice

Rivastigmina	1
<i>Patente 1</i>	1
<i>Patente 2</i>	4
<i>Patente 3</i>	5
<i>Patente 4</i>	7
<i>Patente 5</i>	10
<i>Rota 1 (5.1)</i>	10
<i>Rota 2 (5.2)</i>	12
<i>Rota 3 (5.3)</i>	14
<i>Patente 6</i>	16
<i>Patente 7</i>	20
<i>Patente 8</i>	21
<i>Patente 9</i>	22
<i>Rota 1 (9.1)</i>	22
<i>Rota 2 (9.2)</i>	23
<i>Patente 10</i>	24
<i>Rota 1 (10.1)</i>	24
<i>Rota 2 (10.2)</i>	26
<i>Patente 11</i>	27
<i>Rota 1 (11.1)</i>	27
<i>Rota 2 (11.2)</i>	28
<i>Patente 13</i>	33
<i>Rota 1 (13.1)</i>	33
<i>Rota 2 (13.2)</i>	36
<i>Rota 3 (13.3)</i>	38
<i>Patente 14</i>	41
<i>Rota 1 (14.1)</i>	41
<i>Rota 2 (14.2)</i>	44
<i>Rota 3 (14.3)</i>	46
<i>Patente 15</i>	49
<i>Rota 1 (15.1)</i>	49
<i>Rota 2 (15.2)</i>	51
<i>Rota 3 (15.3)</i>	53
<i>Rota 4 (15.4)</i>	54
<i>Rota 5 (15.5)</i>	54
<i>Rota 6 (15.6)</i>	55
<i>Rota 7 (15.7)</i>	55
<i>Patente 16</i>	56
<i>Rota 1 (16.1)</i>	57
<i>Rota 2 (16.2)</i>	59
Valsartana	61
<i>Patente 1</i>	61
<i>Patente 2</i>	64
<i>Patente 3</i>	68
<i>Patente 4</i>	71

Patente 5	72
Patente 6	76
Patente 7	77
Patente 8	81
Patente 9	85
Rota 1 (9.1)	85
Rota 2 (9.2)	88
Rota 3 (9.3)	90
Patente 10	92
Rota 1 (10.1)	93
Rota 2 (10.2)	95
Patente 11	97
Rota 1 (11.1)	97
Rota 2 (11.2)	102
Patente 12	106
Patente 13	108
Patente 14	111
Patente 15	113
Rota 1 (15.1)	114
Rota 2 (15.2)	117
Patente 16	120
Patente 17	124
Rota 1 (17.1)	125
Rota 2 (17.2)	128
Rota 3 (17.3)	131
Rota 4 (17.4)	133
Patente 18	135
Patente 19	138
Patente 20	140
Patente 21	141
Patente 22	143
Rota 1 (22.1)	144
Rota 2 (22.2)	148
Patente 23	152
Patente 24	157
Patente 25	162
Rota 1 (25.1)	162
Rota 2 (25.2)	166
Patente 26	170
Patente 27	176
Patente 28	179
Patente 29	181
Patente 30	186
Patente 31	188
Clopidogrel	190
Patente 1	190
Rota 1 (1.1)	191

<i>Rota 2 (1.2)</i>	193
<i>Patente 2</i>	195
<i>Rota 1 (2.1)</i>	195
<i>Rota 2 (2.2)</i>	196
<i>Patente 3</i>	197
<i>Patente 4</i>	198
<i>Rota 1 (4.1)</i>	198
<i>Rota 2 (4.2)</i>	200
<i>Rota 3 (4.3)</i>	202
<i>Rota 4 (4.4)</i>	203
<i>Patente 5</i>	204
<i>Patente 6</i>	205
<i>Rota 1 (6.1)</i>	205
<i>Rota 2 (6.2)</i>	209
<i>Patente 7</i>	213
<i>Patente 8</i>	218
<i>Patente 9</i>	223
<i>Patente 10</i>	224
<i>Rota 1 (10.1)</i>	225
<i>Rota 2 (10.2)</i>	226
<i>Patente 11</i>	227
<i>Patente 12</i>	229
<i>Patente 13</i>	231
<i>Rota 1 (13.1)</i>	231
<i>Rota 2 (13.2)</i>	234
<i>Rota 3 (13.3)</i>	237
<i>Patente 14</i>	239
<i>Rota 1 (14.1)</i>	239
<i>Rota 2 (14.2)</i>	240
<i>Rota 3 (14.3)</i>	240
<i>Patente 15</i>	241
<i>Rota 1 (15.1)</i>	241
<i>Rota 2 (15.2)</i>	244
<i>Rota 3 (15.3)</i>	247
<i>Rota 4 (15.4)</i>	250
<i>Rota 5 (15.5)</i>	252
<i>Rota 6 (15.6)</i>	254
<i>Rota 7 (15.7)</i>	255
<i>Rota 8 (15.8)</i>	257
<i>Rota 9 (15.9)</i>	259
<i>Rota 10 (15.10)</i>	261
<i>Rota 11 (15.11)</i>	262
<i>Rota 12 (15.12)</i>	264
<i>Rota 13 (15.13)</i>	266
<i>Rota 14 (15.14)</i>	268
<i>Rota 15 (15.15)</i>	270
<i>Rota 16 (15.16)</i>	272

<i>Rota 17 (15.17)</i>	273
<i>Rota 18 (15.18)</i>	274
<i>Patente 16</i>	275
<i>Patente 17</i>	278
<i>Patente 18</i>	280
<i>Rota 1 (18.1)</i>	281
<i>Rota 2 (18.2)</i>	281
<i>Rota 3 (18.3)</i>	282
<i>Rota 4 (18.4)</i>	283
<i>Rota 5 (18.5)</i>	283
<i>Rota 6 (18.6)</i>	284
<i>Patente 19</i>	285
<i>Patente 20</i>	290
<i>Rota 1 (20.1)</i>	290
<i>Rota 2 (20.2)</i>	291
<i>Patente 21</i>	293
<i>Patente 22</i>	298
<i>Patente 23</i>	302
Ácido Zoledrónico	304
<i>Patente 1</i>	304
<i>Patente 2</i>	305
<i>Patente 3</i>	306
<i>Patente 4</i>	307
<i>Patente 5</i>	309
<i>Patente 6</i>	311
<i>Patente 7</i>	313
<i>Patente 8</i>	314
<i>Patente 9</i>	315
<i>Rota 1 (9.1)</i>	315
<i>Rota 2 (9.2)</i>	316
<i>Patente 10</i>	317
<i>Patente 11</i>	319
<i>Patente 12</i>	320
<i>Patente 13</i>	322
<i>Patente 14</i>	323
<i>Patente 15</i>	324

Rivastigmina

A Rivastigmina apresentou 16 patentes contendo rota de síntese detalhada que serão apresentadas a seguir.

Patente 1

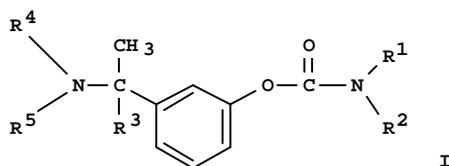
Título: A process for the preparation of phenyl carbamates.

Detentor: Sun Pharmaceutical Industries Limited, India

Número de Patente: WO2003101917-A2

Ano: 2003

Resumo: Phenylcarbamates [I; R1 = H, (un)branched lower (cyclo)alkyl, cyclohexyl, allyl, propargyl, benzyl; R2 = H, Me, Et, propyl; NR1R2 = three-to-eight-membered ring with or without a hetero atom like nitrogen or oxygen; R3 = H, lower alkyl; R4, R5 = lower alkyl; e.g., racemic rivastigmine] are prepd. in high yield and selectivity by the reaction of the corresponding I phenol [e.g., 3-[(1-dimethylamino)ethyl]phenol] with a 4-nitrophenylcarbamate 4-O₂NC₆H₄O₂CN(R₁)R₂ (e.g., 4-nitrophenyl N-ethyl-N-methylcarbamate) in the presence of a base (e.g., potassium carbonate).



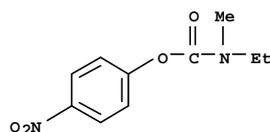
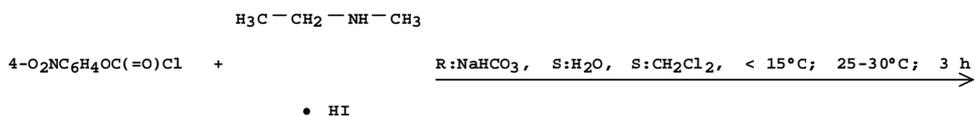
A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina com três etapas, sendo duas paralelas que geram os intermediários da etapa final.

1ª Etapa:

Reatante 1: Carbonochloridic acid, 4-nitrophenyl Ester (CAS: 7693-46-1)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl-, hydriodide (9CI) (CAS: 91980-75-5)

Produto: Carbamic acid, ethylmethyl-, 4-nitrophenyl ester (9CI) (CAS: 90870-20-5)

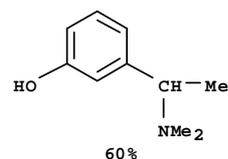
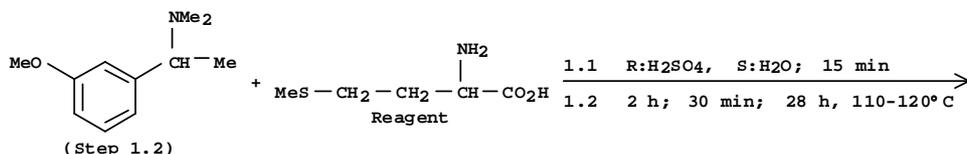


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N,α-trimethyl- (CAS: 169772-44-5)

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)



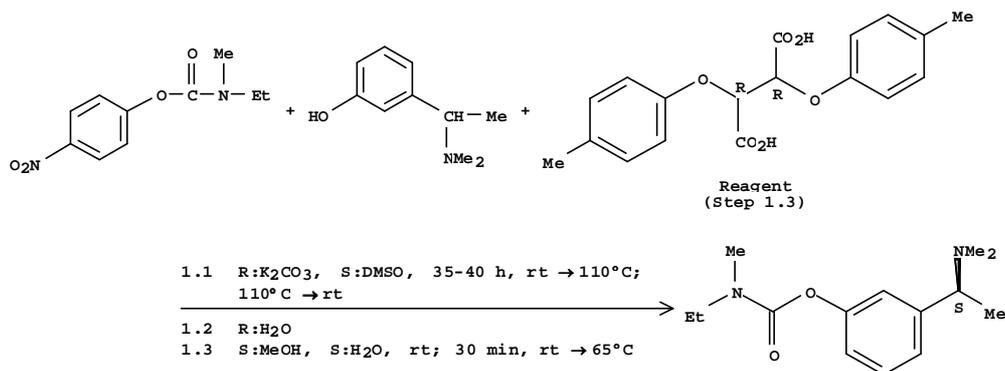
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: Carbamic acid, ethylmethyl-, 4-nitrophenyl ester (9CI) (CAS: 90870-20-5) – produto da 1ª Etapa

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – produto da 2ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: stereoselective, last stage resoln.,
Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 2

Título: Process for preparation of 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate and its salts.

Detentor: Sanwei Pharmaceutical Co., China

Número de Patente: CN1486973-A

Ano: 2004

Resumo: This invention pertains to a method for producing 3-[(1S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate and its salts by esterifying (S)-3-(1-dimethylaminoethyl)phenol with N-ethyl-N-methylcarbamoyl chloride in org. solvent (such as toluene, xylene, chlorobenzene, Et ether, THF, etc.) in the presence of a base (such as NaH, NaOH, triethylamine, etc.) at (-20)-70°C, and adding an acid in alc. (ether, or Et acetate) solvent. The synthetic N-ethyl-N-methylcarbamate salts may be used for treating senile dementia (no data).

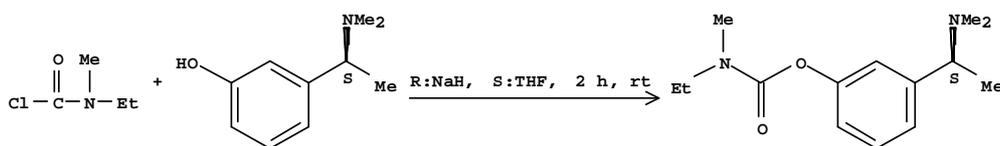
A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Reatante 2: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 3

Título: Stereoselective process for the preparation of tertiary amines attached to a secondary carbon center using a chiral transition metal transfer hydrogenation catalyst.

Detentor: Avecia Pharmaceuticals Limited, UK

Número de Patente: WO2005058804-A1

Resumo: The invention provides a process for prep. tertiary amines I in three steps. In compds. I, Ar is (un)substituted hydrocarbon or (un)substituted heterocycl group comprising an arom. moiety; and R1, R2, and R3 are independently selected from (un)substituted hydrocarbon and (un)substituted heterocycl. Ketone II is reduced to the corresponding secondary alc. by transfer hydrogenation. The alc. is converted to a leaving group to form compd. III using the corresponding anhydride X-O-X (X = acetyl, trifluoroacetyl, methanesulfonyl, trifluoromethanesulfonyl, 4-toluenesulfonyl). Substitution of the leaving group with an amine (R2R3NH) then yields tertiary amine I. The invention also provides a stereoselective process for the prepn. of I, where Ar and R1 are different. In this way, rivastigmine (IV) was prepd. in 83% yield (3 steps) by way of an asym. transfer hydrogenation of V using a chiral rhodium catalyst. The preferred catalysts can be prepd. in situ from bis[dichloro(pentamethylcyclopentadienyl)rhodium] and chiral N-camphorsulfonyl-1,2-diphenylethylene-1,2-diamine.

A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina com três etapas consecutivas.

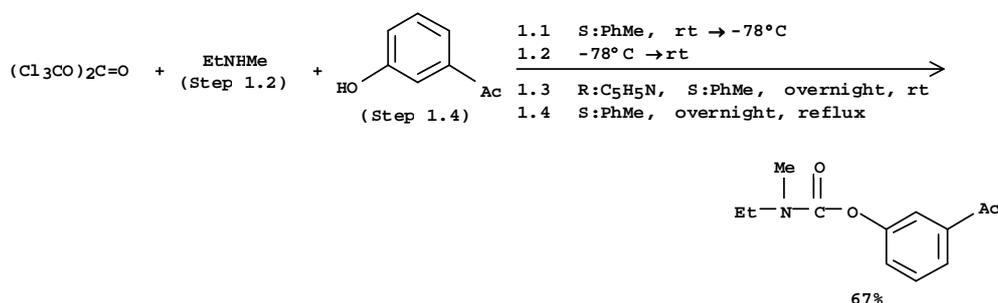
1ª Etapa:

Reatante 1: Methanol, 1,1,1-trichloro-, 1,1'-carbonate (CAS: 32315-10-9)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Reatante 3: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-acetylphenyl Ester (CAS: 855300-09-3)

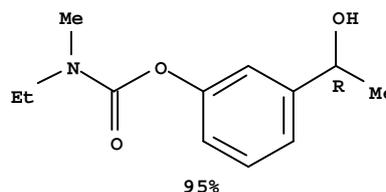
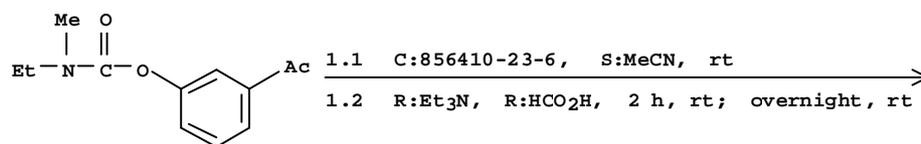


NOTE: Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 4

2ª Etapa:

Reatante: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-acetylphenyl Ester (CAS: 855300-09-3) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Carbamic acid, ethylmethyl-, 3-[(1R)-1-hydroxyethyl]phenyl ester (9CI) (CAS: 856408-80-5)



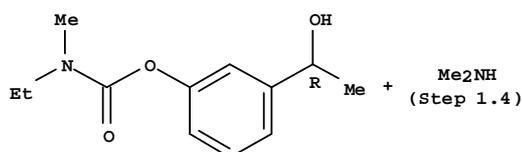
NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

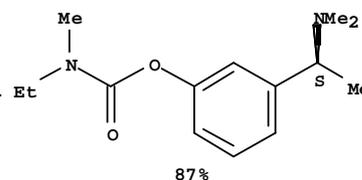
Reatante 1: Carbamic acid, ethylmethyl-, 3-[(1R)-1-hydroxyethyl]phenyl ester (9CI) (CAS: 856408-80-5) – Produto da 2ª Etapa

Reatante 2: Methanamine, N-methyl- (CAS: 124-40-3)

Produto: Rivastigmina



1.1 S:THF, cooled
1.2 R:Et₃N, cooled
1.3 R:O(SO₂Me)₂, S:THF, 30 min, cooled; 2 h, 0°C
1.4 S:THF, 0°C → rt; 48 h, rt; 24 h, rt



NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 4

Patente 4

Título: Process for the preparation of aminoalkylphenyl carbamates in particular rivastigmine hydrogentartrate.

Detentor: Generics UK Limited, UK

Número de Patente: GB2409453-A

Ano: 2005

Resumo: Rivastigmine hydrogentartrate is prepd. from 3-hydroxyacetophenone in a process which has the advantage of avoiding the prepn. of zwitterionic intermediates which are very water sol. and need to be isolated by concn. of aq. solvent; this process is therefore suited to the industrial-scale manuf. of aminoalkylphenyl carbamates. The large amts. of sulfated ash residues left in the product when prepd. by prior-art processes and the use of pyrophoric and reagents such as sodium hydride may be avoided by using the title method.

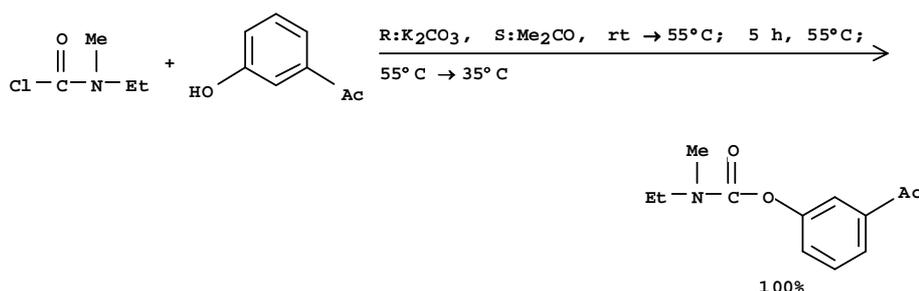
A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina com quatro etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-acetylphenyl Ester (CAS: 855300-09-3)



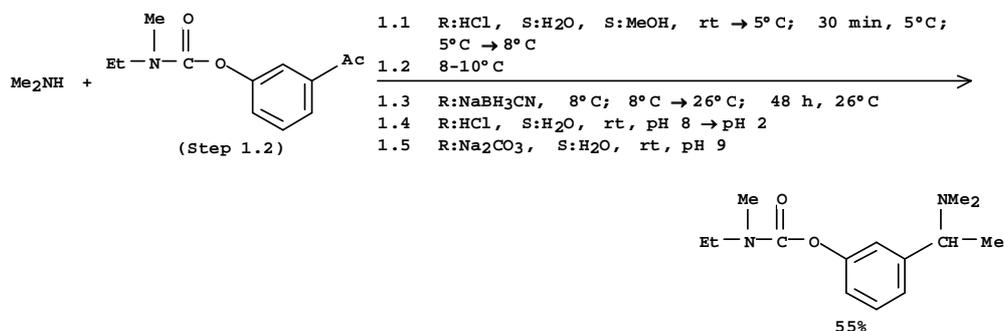
NOTE: incremental addition of reagent and solvent, yield reported as 112.74%,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Methanamine, N-methyl- (CAS: 124-40-3)

Reatante 2: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-acetylphenyl Ester (CAS: 855300-09-3) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (CAS: 105601-20-5)

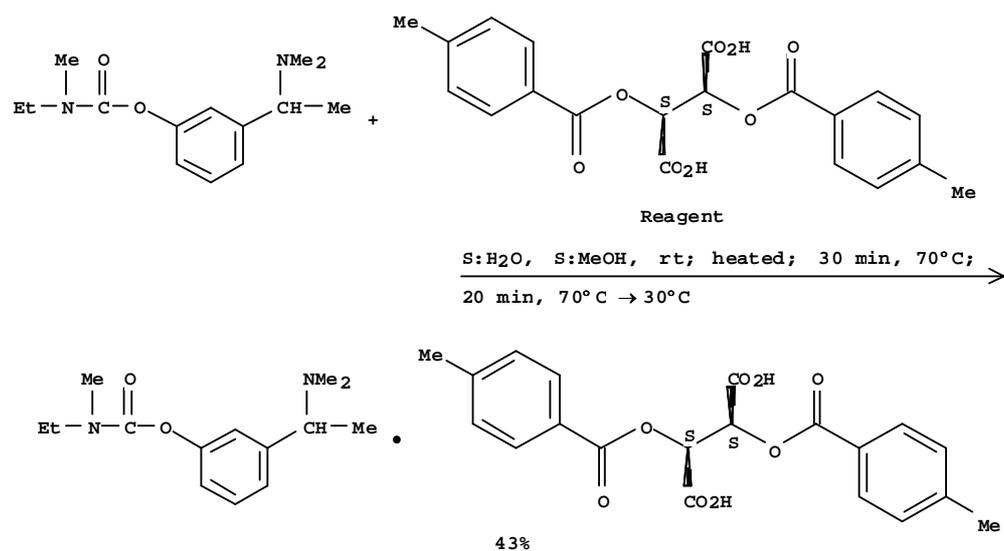


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 2,
 Steps: 1, Stages: 5

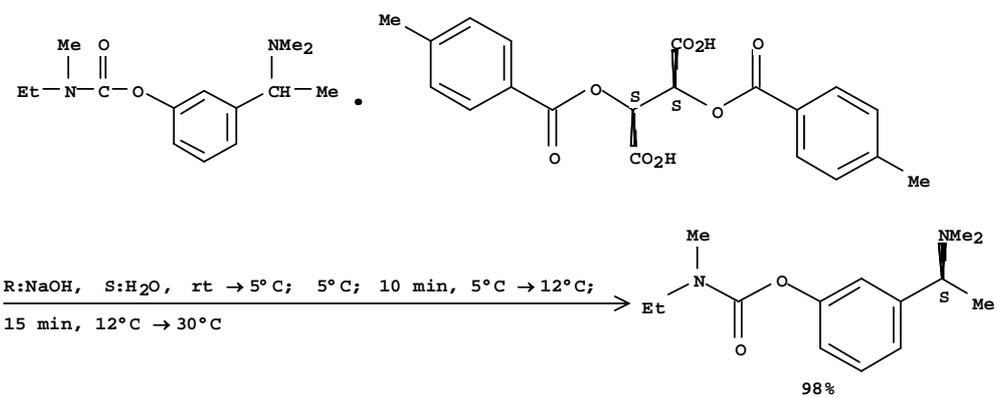
3ª e 4ª Etapas:

Reagente: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (CAS: 105601-20-5) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
 Steps: 1, Stages: 1



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 5

Título: Carbamoylation method for preparation of rivastigmine [(S)-3-[(1-dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate].

Detentor: Emcure Pharmaceuticals Limited, India

Número de Patente: WO2006048720-A1

Ano: 2006

Resumo: Rivastigmine is prepd. in high yield and selectivity by the carbamoylation of (S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenol with N-ethyl-N-methylcarbamoyl chloride.

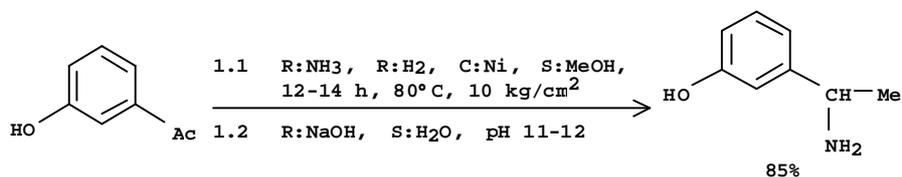
A patente explicita **três rotas de síntese** da rivastigmina em quatro etapas consecutivas, sendo as duas primeiras etapas são comuns em todos estes.

Rota 1 (5.1)

1ª Etapa:

Reatante: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7)



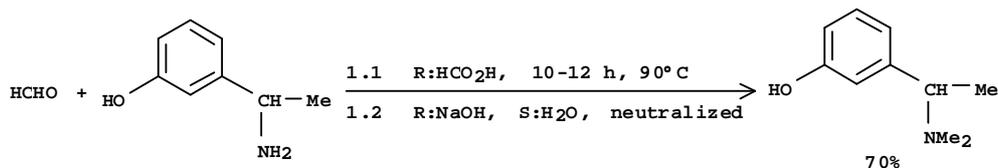
NOTE: Raney nickel used, autoclave used, high pressure,
Reactants: 1, Reagents: 3, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

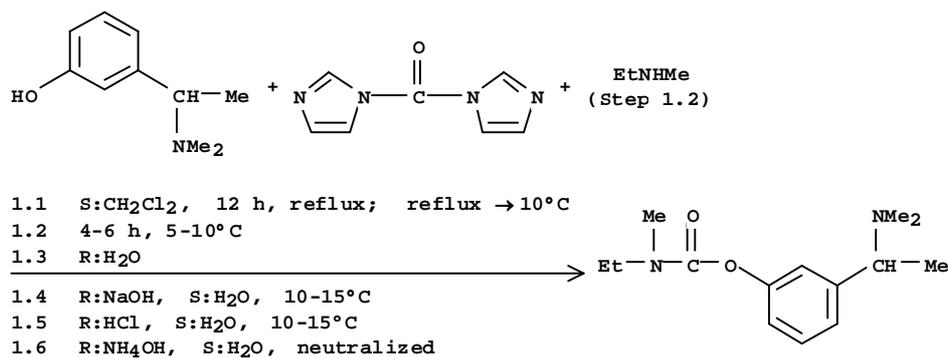
3ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – Produto da 2ª Etapa

Reatante 2: Methanone, di-1H-imidazol-1-yl- (CAS: 530-62-1)

Reatante 3: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (CAS: 105601-20-5)

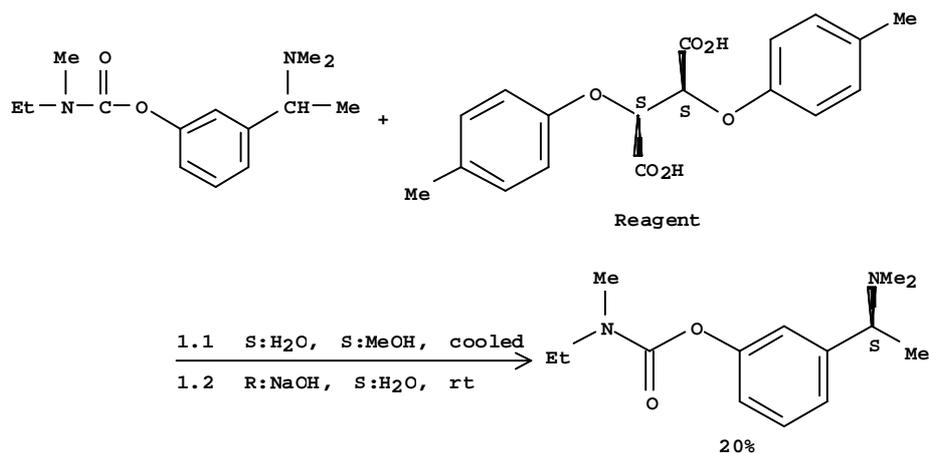


NOTE: Reactants: 3, Reagents: 4, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 6

4ª Etapa

Reatante: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (CAS: 105601-20-5) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Rivastigmina



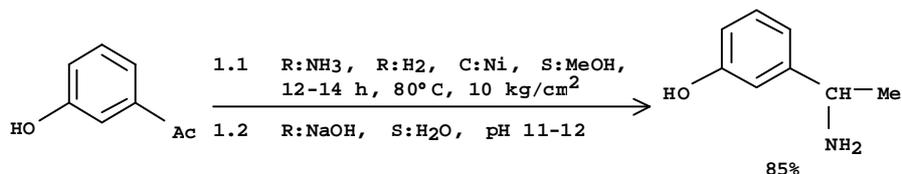
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Rota 2 (5.2)

1ª Etapa:

Reatante: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7)



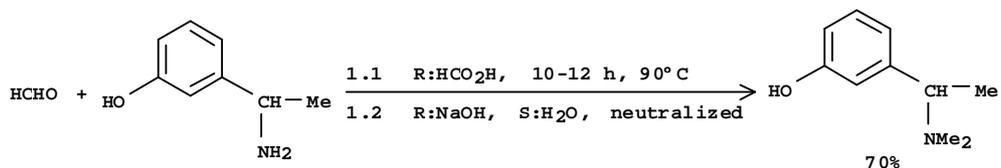
NOTE: Raney nickel used, autoclave used, high pressure,
Reactants: 1, Reagents: 3, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)



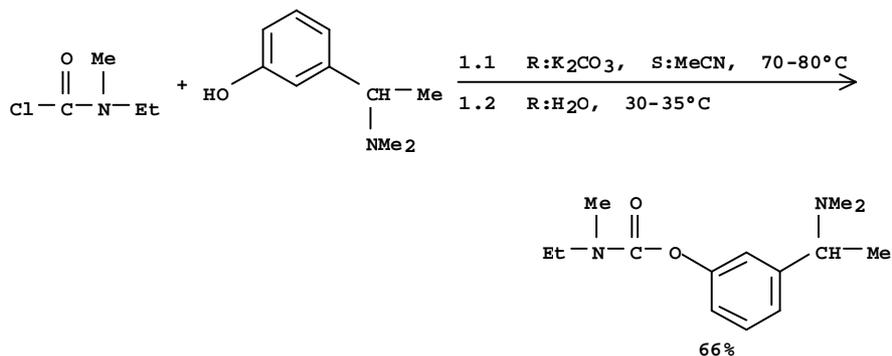
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa

Reatante 1: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – Produto da 2ª Etapa

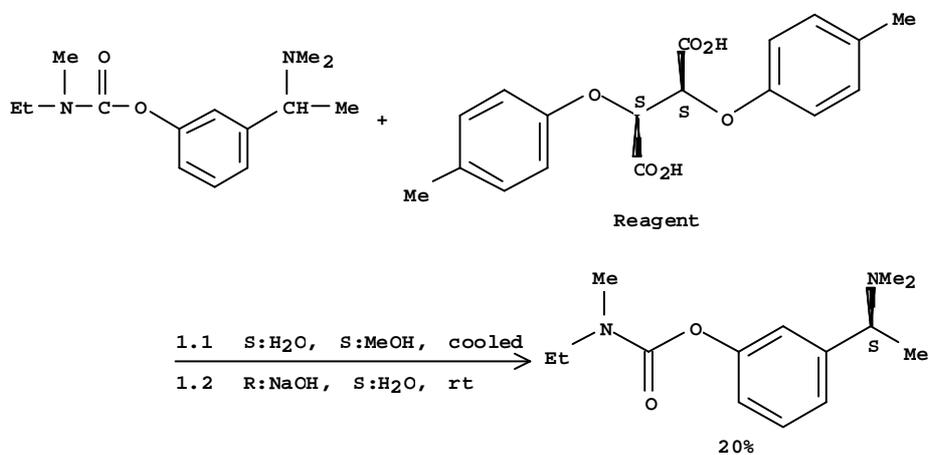
Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (CAS: 105601-20-5)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 2

Reatante: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (CAS: 105601-20-5) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Rivastigmina



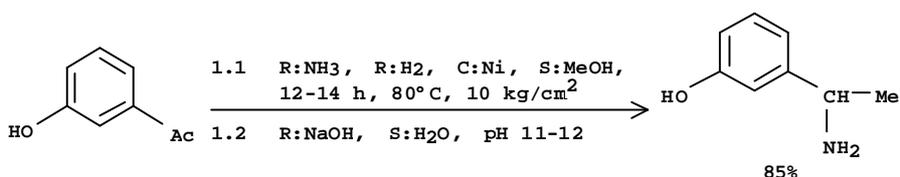
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2, Steps: 1, Stages: 2

Rota 3 (5.3)

1ª Etapa:

Reatante: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7)



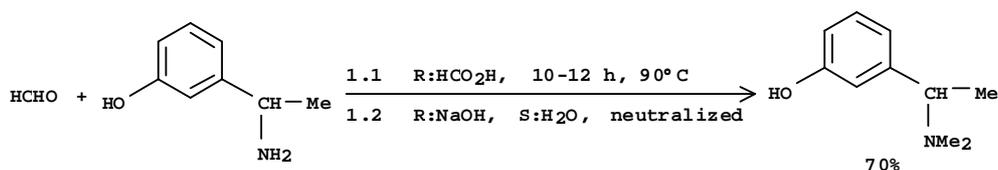
NOTE: Raney nickel used, autoclave used, high pressure,
Reactants: 1, Reagents: 3, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)

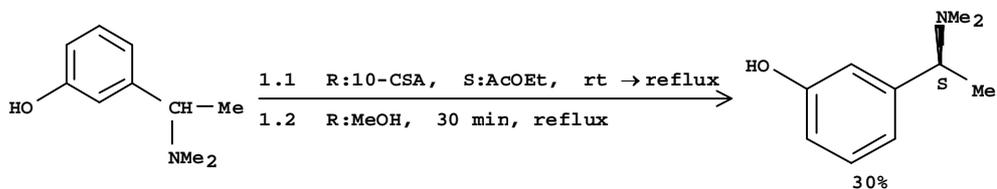


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

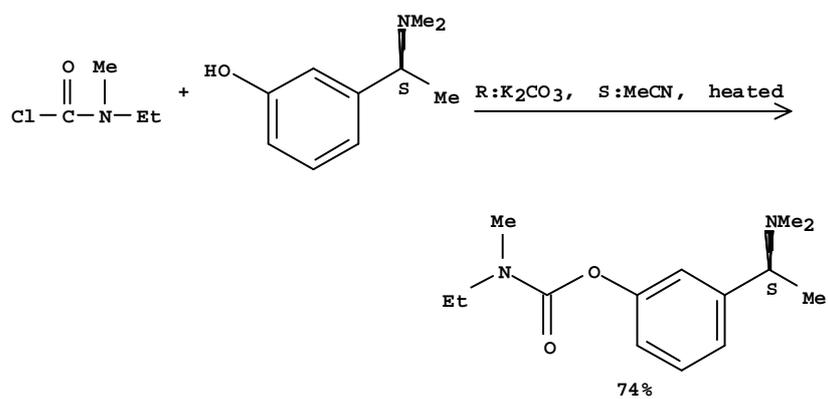


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

4ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Rivastigmine



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 6

Título: Method of obtaining phenyl carbamates.

Detentor: Ragactives, S.L., Spain; Interquim, S.A.

Número de Patente: WO2007014973-A2

Ano: 2007

Resumo: The invention relates to the synthesis of Ph carbamates (S)-Me₂NCHMe-m-C₆H₄O₂CNR₁R₂ (R₁ is lower alkyl or benzyl; R₂ is Me, Et, Pr) or their pharmaceutically-acceptable salts by reacting (S)-3-[(1-methylamino)ethyl]phenol (I) in the presence of a base with a carbamoyl halide and N-methylation of the intermediate. In examples, compd. I was prepd. from 3-methoxyacetophenone by reductive methylation, O-demethylation, and resoln. The method was applied to the synthesis of rivastigmine, a compd. that inhibits cholinesterase in the central nervous system and can be used in the treatment of neurodegenerative diseases (e.g., senile dementia and Alzheimer's disease).

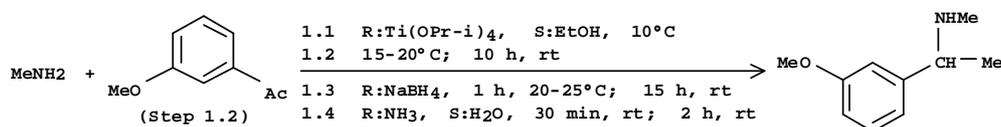
A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina em seis etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Methanamine (CAS: 586-37-8)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)- (CAS: 586-37-8)

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N, α -dimethyl- (CAS: 438245-97-7)



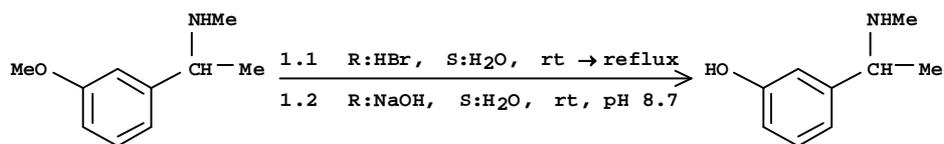
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

2ª Etapa:

Reatante: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N, α -dimethyl- (CAS: 438245-97-7) –

Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 923035-06-7)



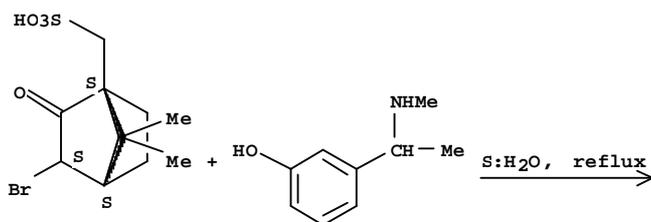
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3^a Etapa:

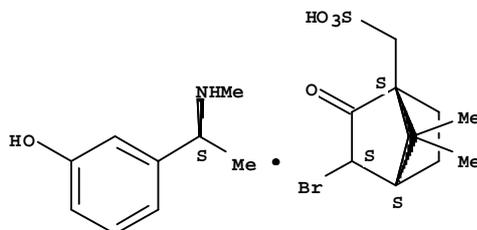
Reatante 1: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 3-bromo-7,7-dimethyl-2-oxo-, ammonium salt (1:1), (1S,3S,4S)- (CAS: 56144-54-8)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 923035-06-7) – Produto da 2^a Etapa

Produto: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 3-bromo-7,7-dimethyl-2-oxo-, ammonium salt, (1S,3S,4S)-, compd. with 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]phenol (1:1:1) (CAS: 923035-07-8)



• NH₃

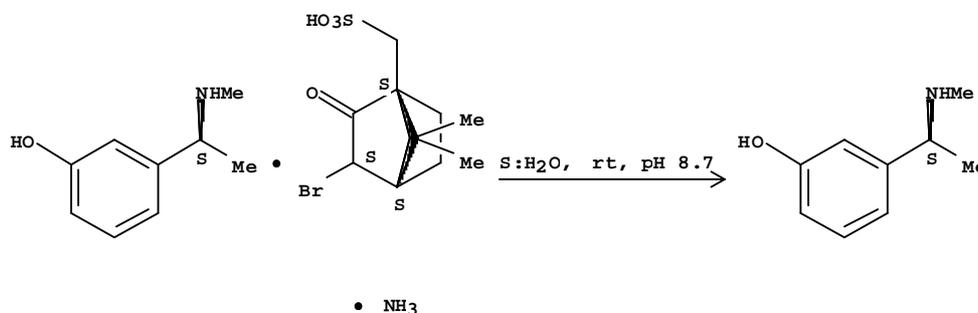


• NH₃

NOTE: stereoselective(selective crystallization of S enantiomer), alternate resolving agents used,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa:

Reatante: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 3-bromo-7,7-dimethyl-2-oxo-, ammonium salt, (1S,3S,4S)-, compd. with 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]phenol (1:1:1) (CAS: 923035-07-8) – Produto da 3ª Etapa
Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 894079-42-6)



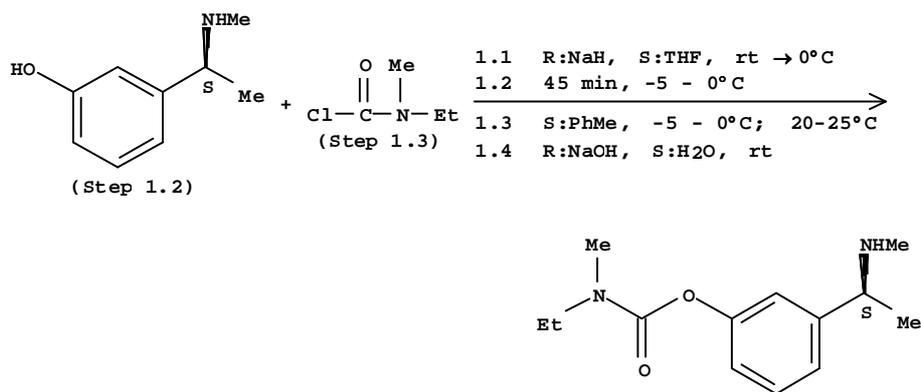
NOTE: Reactants: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa:

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 894079-42-6) – Produto da 4ª Etapa

Reatante 2: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

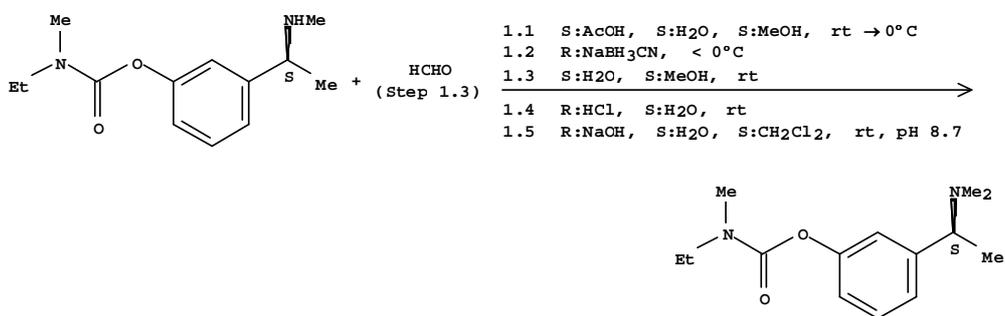
Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]phenyl Ester (CAS: 894079-42-6)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 4

6ª Etapa:

Reatante: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]phenyl
Ester (CAS: 894079-42-6) – Produto da 5ª Etapa
Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 5

Patente 7

Título: Process for preparation of rivastigmine and tartrate

Detentor: Shanghai Aobo Bio-Pharmaceutical Technology Co., Ltd; Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences; Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd, China

Número de Patente: WO2007025481-A1

Ano: 2007

Resumo: The present invention relates to a process for prepg. N-ethyl-N-methyl-3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl carbamate (rivastigmine) and its tartrate, which comprises reacting 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenol or salts with phosgene, diphosgene or triphosgene, followed by the addn. of N-methylethanamine to give rivastigmine. The tartrate was obtained by reacting rivastigmine with L-(+)-tartaric acid. The process has the advantages of high yield and optical purity.

A patente explicita **um rota de síntese** da rivastigmina em uma etapa.

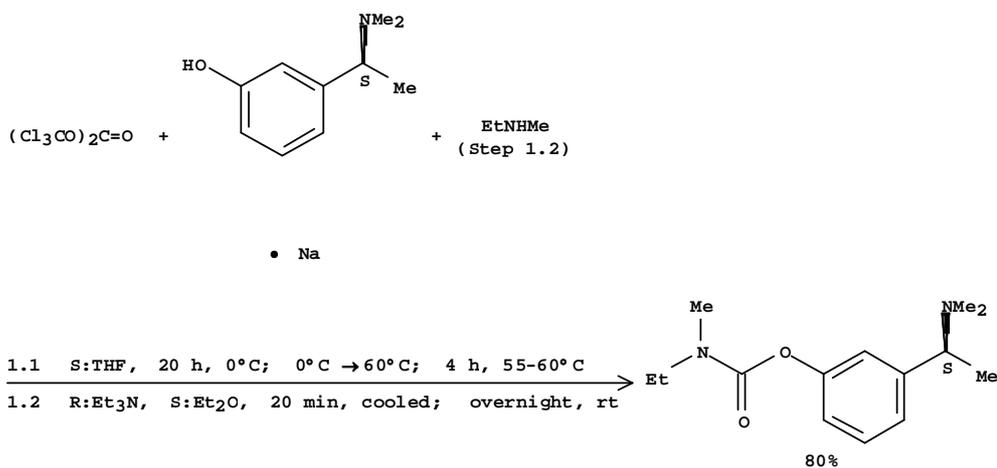
1ª Etapa

Reatante 1: Methanol, 1,1,1-trichloro-, 1,1'-carbonate (CAS: 32315-10-9)

Reatante 2: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]-, sodium salt (1:1) (CAS: 928216-23-3)

Reatante 3: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: Rivastigmina



NOTE: reaction from p. 5 in patent,
Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 8

Título: Synthesis of rivastigmine.

Detentor: Jinan University, China

Número de Patente: CN1962624-A

Ano: 2007

Resumo: The chem. name of rivastigmine is (S)-N-ethyl-3-[(1-dimethylamino)acetyl]-N-methyl-carbamate Ph ester. The title method comprises the steps of: (1) performing a reaction of m-hydroxyacetophenone with N,N-dimethylformamide at a mol. ratio of 1:(4-800), 155-170°C and normal pressure for 5-24 h to obtain 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenol, and (2) esterifying with methylethylaminoformyl chloride at a mol. ratio of 1:1.05 to obtain rivastigmine. The method is environment-friendly, and has the advantages of simple process, convenient and safe operation, wide raw material resources, and little pollution.

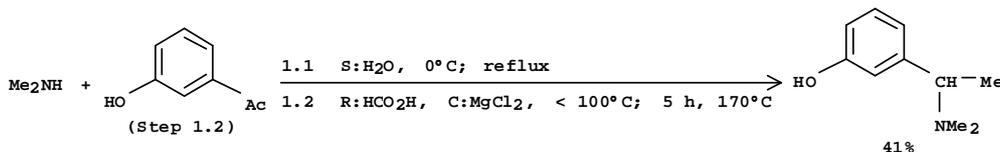
A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina em duas etapas.

1ª Etapa

Reatante 1: Methanamine, N-methyl- (CAS: 124-40-3)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)



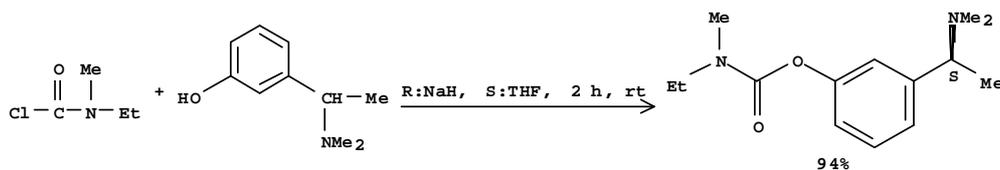
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa

Reatente 1: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Reatente 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – Produto da

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 9

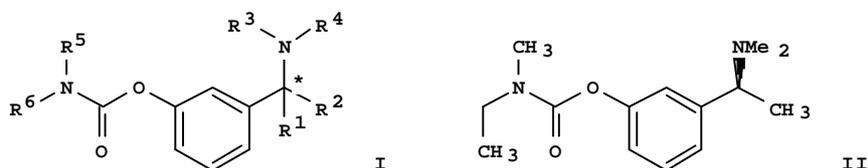
Título: Process for the preparation of carbamic acid 3-(aminoalkyl)phenyl esters.

Detentor: Wang, Zhi-Xian; Horne, Stephen E.; Murthy, K. S. Keshava., Canadá

Número de Patente: US2007207990-A1

Ano: 2007

Resumo: A process for the prepn. of carbamic acid 3-(aminoalkyl)phenyl esters I [wherein R1, R2 independently = H or alkyl; R3, R4 independently = alkyl; R5, R6 independently = H or alkyl; R3 and R4, R5 and R6 together with the nitrogen to which they are attached form a cyclic three to eight membered ring, with or without a heteroatom like nitrogen or oxygen, resp.; the carbon center designated "*" can be racemic or enantiomerically enriched in the (R)- or (S)-configuration] and pharmaceutically acceptable acid addn. salts thereof is disclosed. As an example, (S)-Rivastigmine II was synthesized with >99.0% ee via treatment of the corresponding phenol with 1,1'-carbonyldiimidazole in acetonitrile followed by condensation with N-ethylmethylamine.



A patente explicita **duas rotas de síntese** da rivastigmina em uma etapa cada.

Rota 1 (9.1)

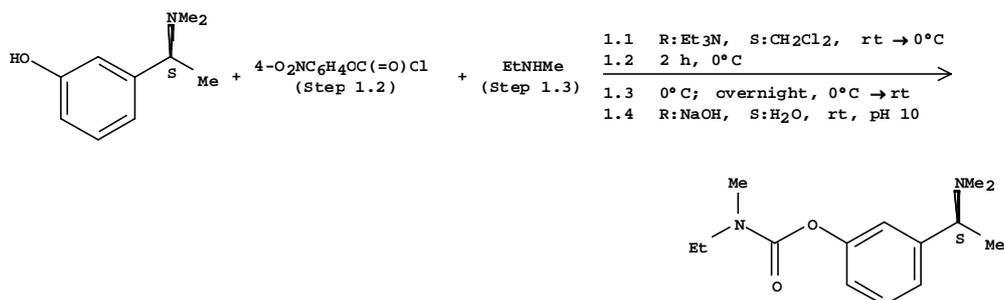
1ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: Carbonochloridic acid, 4-nitrophenyl Ester (CAS: 7693-46-1)

Reatante 3: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: Rivastigmina



NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

Rota 2 (9.2)

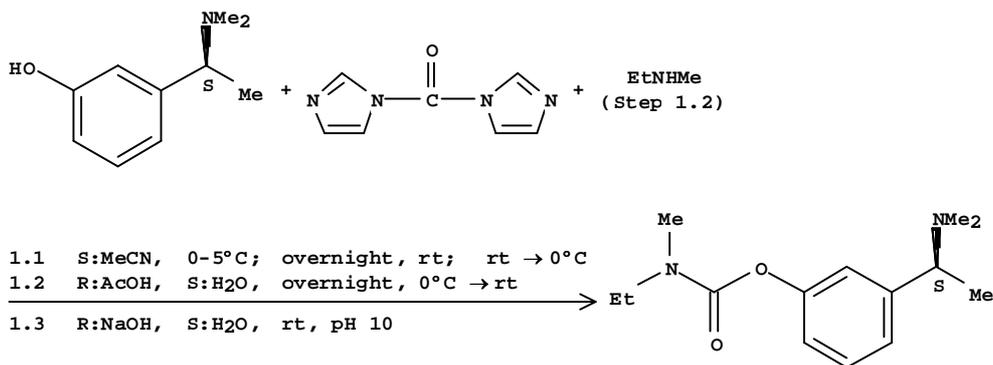
1ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: Methanone, di-1H-imidazol-1-yl- (CAS: 530-62-1)

Reatante 3: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: Rivastigmina



NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 10

Título: A process for preparing rivastigmine and its intermediates.

Detentor: Alembic Limited, India

Número de Patente: WO2008020452-A1

Ano: 2008

Resumo: The invention relates to a process for the prodn. of rivastigmine, which is useful for treating Alzheimer's disease, its intermediates and pharmaceutically acceptable salts. For instance, the intermediate 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]-phenol was prepd. by condensation of 1-(3-hydroxyphenyl)-ethanone with methylamine followed by redn. and resoln.

A patente explicita **duas rotas de síntese** da rivastigmina com três e duas etapas cada e com a etapa final em comum.

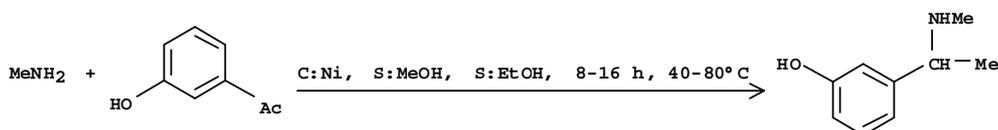
Rota 1 (10.1)

1ª Etapa

Reatante 1: Methanamine (CAS: 74-89-5)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-[1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 923035-06-7)



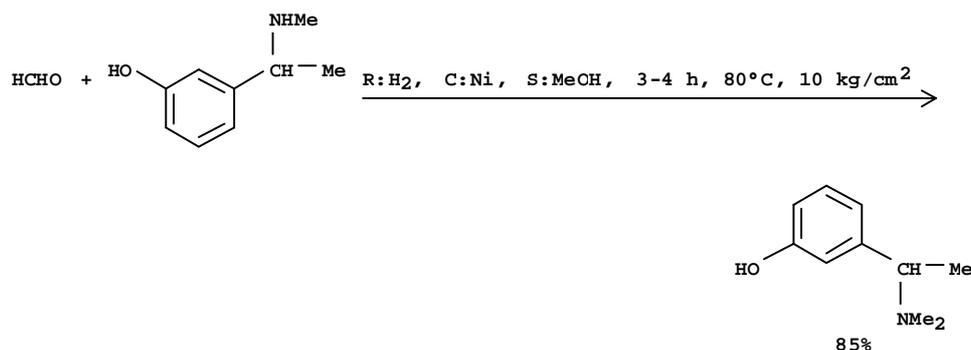
NOTE: Raney Nickel catalyst used,
Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 923035-06-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)



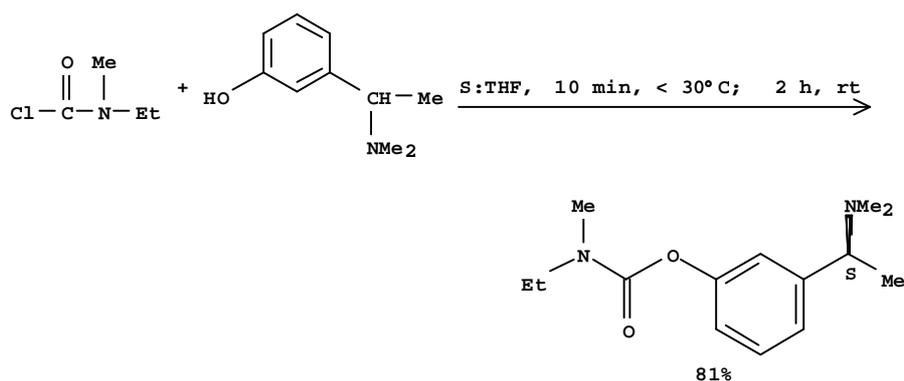
NOTE: paraformaldehyde used, Raney Nickel catalyst used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

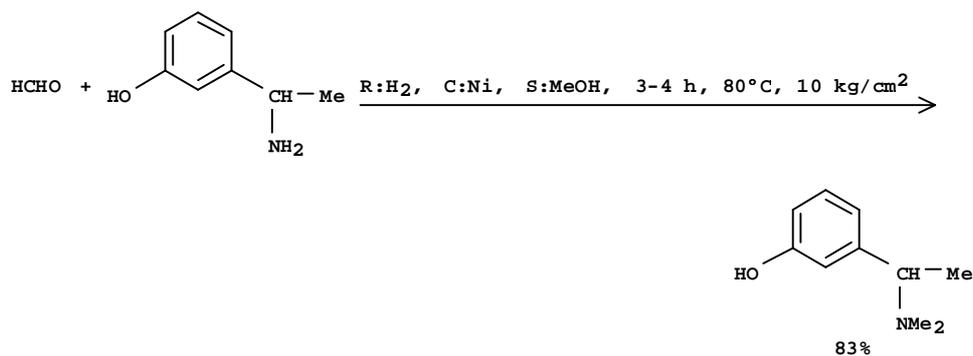
Rota 2 (10.2)

1ª Etapa

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Phenol, 3-(1-aminoethyl)- (CAS: 63720-38-7)

Produto: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)



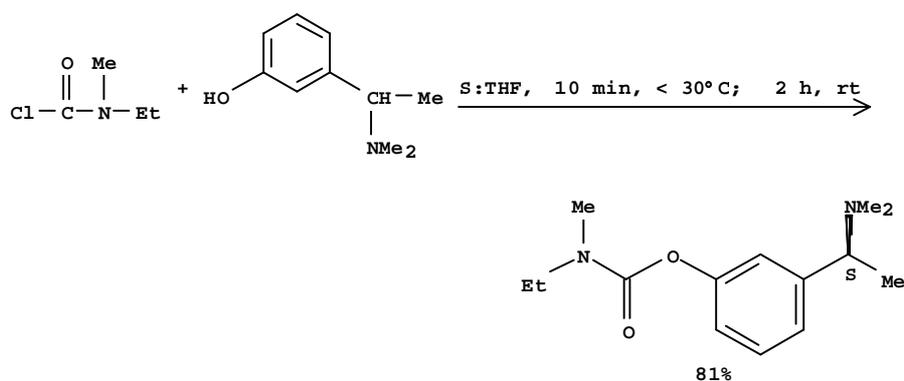
NOTE: paraformaldehyde used, Raney Nickel catalyst used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante 1: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 11

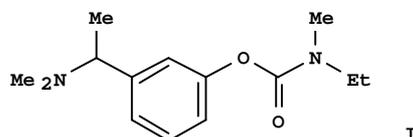
Título: Process for preparation of aminoalkylphenyl carbamates (rivastigmine) from dimethylaminoethylphenol, bisnitrophenylcarbonate, and ethylmethylamine.

Detentor: Synthron B.V., Neth

Número de Patente: WO2008037433-A1

Ano: 2008

Resumo: Title compd. (I) was prepd. by reaction of 3-(Me₂N)C₆H₄OH with bis(p-nitrophenyl)carbonate preferably at -20° to 50° in an inert solvent followed by reaction of the intermediate carbonate with EtMeNH preferably at -20° to 50° in an inert solvent. Thus, (S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenol in CH₂Cl₂ was treated with bis(p-nitrophenyl)carbonate followed by stirring at ambient temp. to give 57% carbonate intermediate. The latter in CH₂Cl₂ was treated dropwise with EtMeNH under stirring to give after 3 h 62% rivastigmine of 96.9% purity.



A patente explicita **duas rotas de síntese** da rivastigmina com um e duas etapas cada.

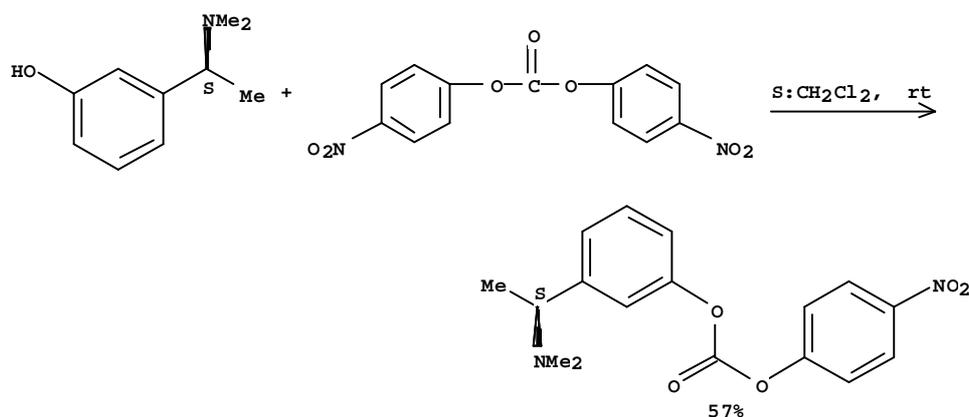
Rota 1 (11.1)

1ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: Carbonic acid, bis(4-nitrophenyl) ester (CAS: 5070-13-3)

Produto: Carbonic acid, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl 4-nitrophenyl Ester (CAS: 1016225-06-1)



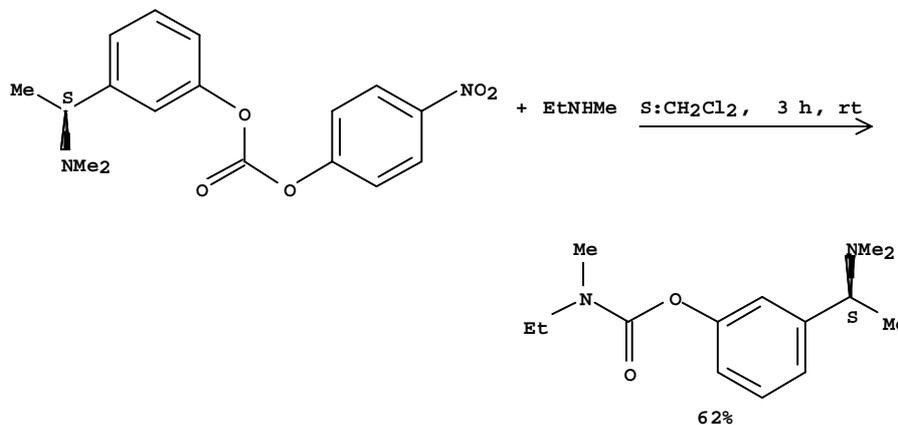
NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante 1: Carbonic acid, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl 4-nitrophenyl Ester (CAS: 1016225-06-1) – Produto da 1ª Etapa

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: Rivastigmina



NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (11.2)

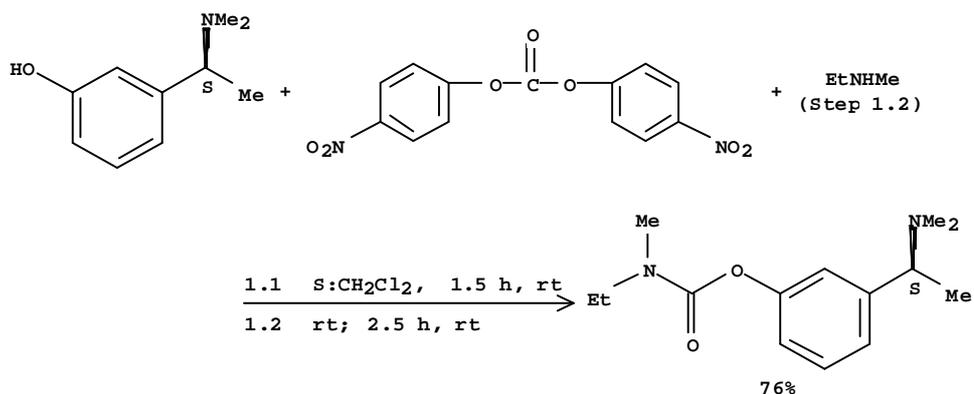
1ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: Carbonic acid, bis(4-nitrophenyl) ester (CAS: 5070-13-3)

Reatante 3: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: Rivastigmina



NOTE: stereoselective,
Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 12

Título: Method for asymmetric synthesis of (S)-Rivastigmine.

Detentor: Jinan University, China

Número de Patente: CN101134738-A

Ano: 2008

Resumo: (S)-Rivastigmine was synthesized from 3-hydroxybenzaldehyde and di-Me sulfate via methylation to form 3-methoxybenzaldehyde, then reacted with tert-butylsulfenamide to obtain (R,E)-3-methoxybenzylidene tert-butylsulfonamide, Grignard addn. with Me magnesium iodide to give (R)-N-((S)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-tert-butylsulfonamide, N-methylation with formaldehyde and demethylation with boron tribromide to provide (S)-1-(3-hydroxyphenyl)-N,N-dimethylethylamine, further acylation with N-ethyl-N-methylcarbamoyl chloride to get the target product. The invention can obtain high yield up to 21.85% which is much higher than racemic sepn. method, and lower cost.

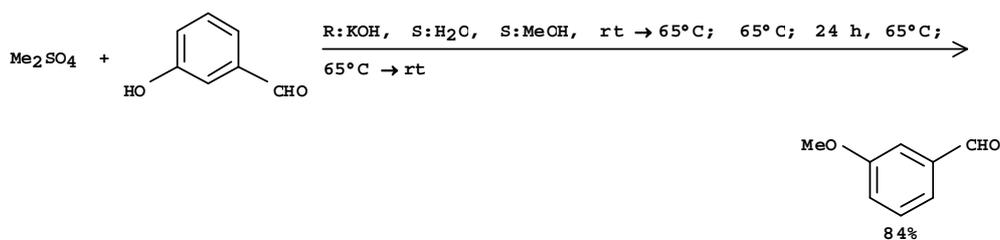
A patente explicita **uma rota de síntese** da rivastigmina com sete etapas consecutivas.

1ª Etapa

Reatante 1: Sulfuric acid, dimethyl ester (CAS: 77-78-1)

Reatante 2: Benzaldehyde, 3-hydroxy- (CAS: 100-83-4)

Produto: Benzaldehyde, 3-methoxy- (CAS: 591-31-1)



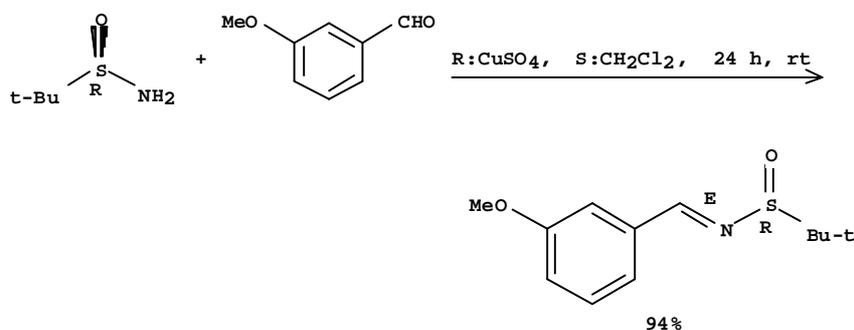
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante 1: 2-Propanesulfinamide, 2-methyl-, [S(R)]- (CAS: 196929-78-9)

Reatante 2: Benzaldehyde, 3-methoxy- (CAS: 591-31-1) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Propanesulfinamide, N-[(3-methoxyphenyl)methylene]-2-methyl-, [N(E),S(R)]- (CAS: 1013635-84-1)



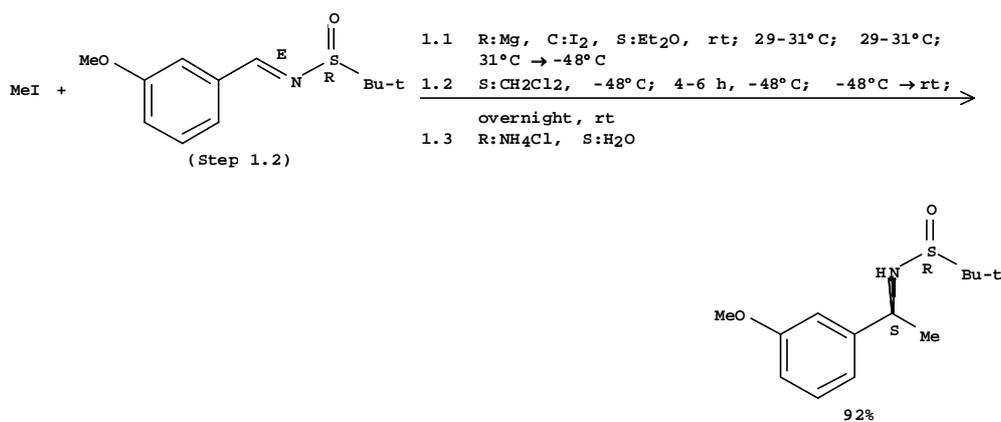
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Methane, iodo- (CAS: 74-88-4)

Reatante 2: 2-Propanesulfinamide, N-[(3-methoxyphenyl)methylene]-2-methyl-, [N(E),S(R)]- (CAS: 1013635-84-1) – Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Propanesulfinamide, N-[(1S)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]-2-methyl-, [S(R)]- (CAS: 1013635-85-2)

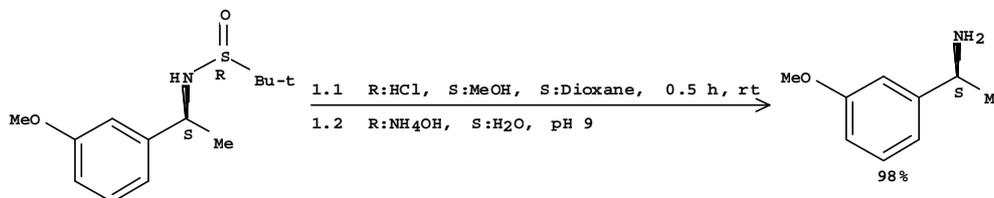


NOTE: stereoselective, Grignard reaction,
Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

4ª Etapa

Reatante: 2-Propanesulfinamide, N-[(1S)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]-2-methyl-, [S(R)]- (CAS: 1013635-85-2) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl-, (α S)-



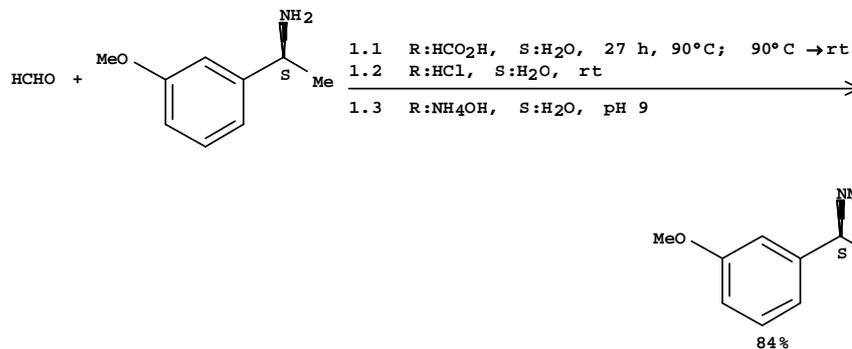
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

5ª Etapa

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl-, (α S)- (CAS: 82796-69-8) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N, α -trimethyl-, (α S)- (CAS: 889443-69-0)

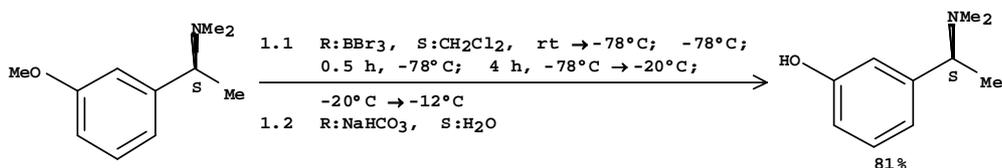


NOTE: Clark-Eschweiler reaction, incremental addition of formaldehyde in stage 1,
Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

6ª Etapa

Reatante: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N,α-trimethyl-, (αS)- (CAS: 889443-69-0) – Produto da 5ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)



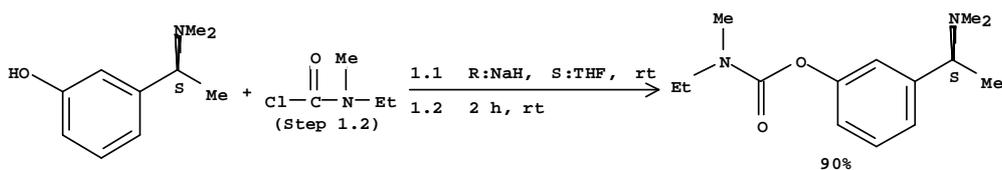
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

7ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8) – Produto da 6ª Etapa

Reatante 2: Carbamic chloride, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 42252-34-6)

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 13

Título: A process and intermediate product for the production of rivastigmine.

Detentor: Ratiopharm India Private Limited, India

Número: IN2005MU00747-A

Ano: 2007

Resumo: The invention relates to a advantageous process for producing the rivastigmine drug. The process is based on the fact that the compd. 3-((S)-1-((S)-1-phenylethylamino)ethyl)phenol is advantageously obtained as an intermediate product and can further be reacted into rivastigmine. 3-((S)-1-((S)-1-Phenylethylamino)ethyl)phenol was obtained by asym. reductive amination of 3-hydroxyacetophenone with (S)-1-phenylethylamine.

A patente explicita **três rotas de síntese** da rivastigmina com duas com cinco etapas e uma com quatro etapas.

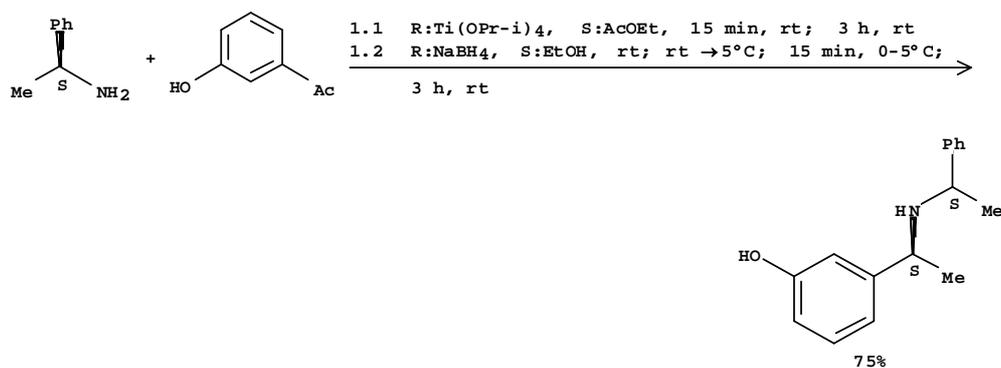
Rota 1 (13.1)

1ª Etapa

Reatante 1: Benzenemethanamine, α -methyl-, (α S)- (CAS: 2627-86-3)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-21-7)



NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

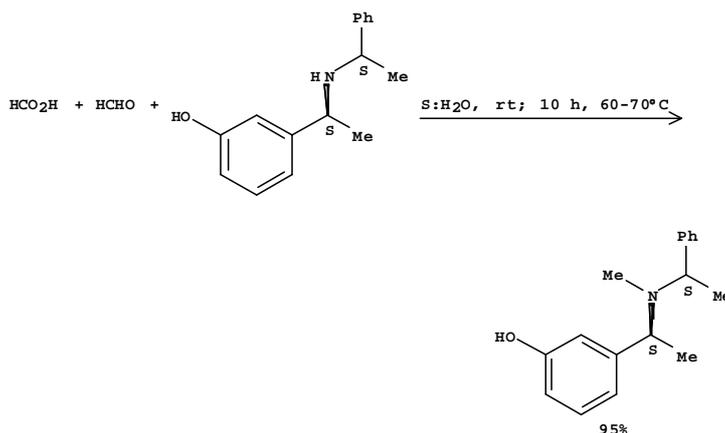
2ª Etapa

Reatante 1: Formic acid (CAS: 64-18-6)

Reatante 2: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 3: Phenol, 3-[(1S)-1-[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-21-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-23-9)



NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

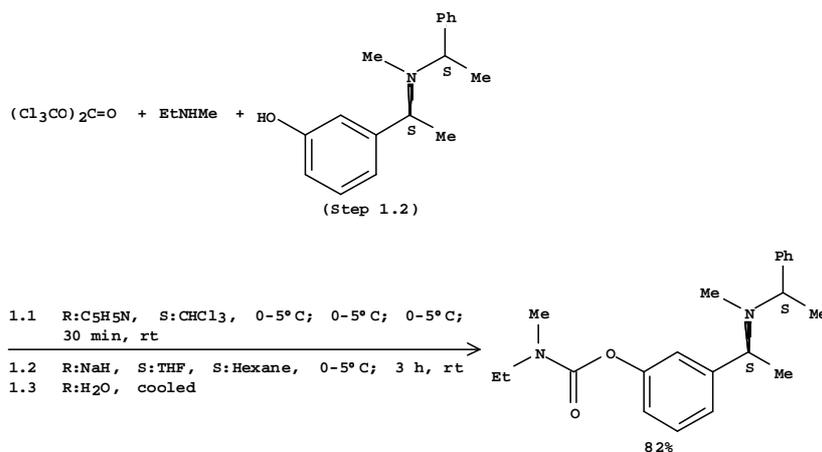
3ª Etapa

Reatante 1: Methanol, 1,1,1-trichloro-, 1,1'-carbonate (CAS: 32315-10-9)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Reatante 3: Phenol, 3-[(1S)-1-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-23-9) – Produto da 2ª Etapa

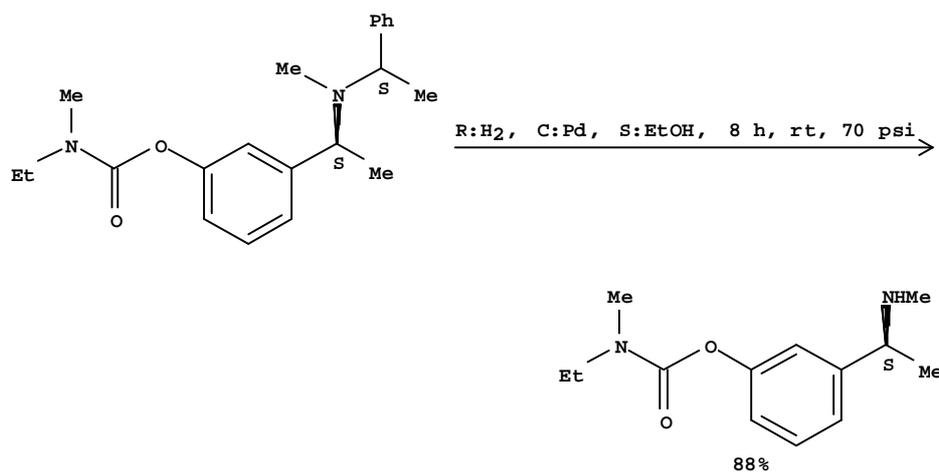
Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[(1S)-1-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]phenyl ester (1017234-25-1)



NOTE: Reactants: 3, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

4ª Etapa

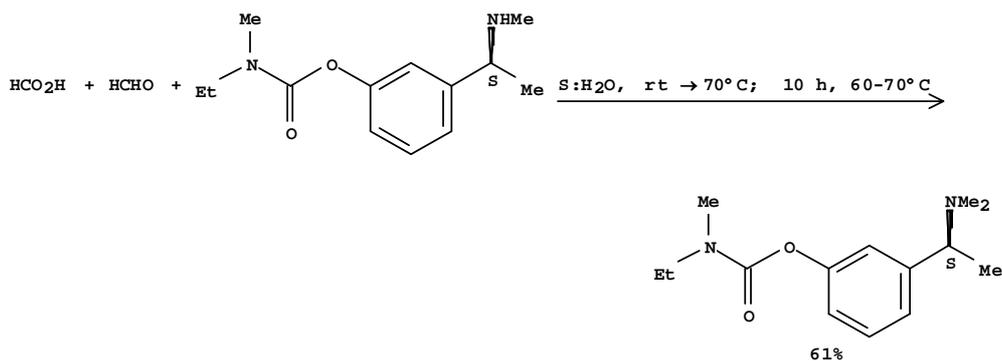
Reatante: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[(1S)-1-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]phenyl ester (1017234-25-1) – Produto da 3ª Etapa
Produto: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]phenyl Ester (CAS: 923035-05-6)



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa

Reatante: Carbamic acid, N-ethyl-N-methyl-, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]phenyl Ester (CAS: 923035-05-6) – Produto da 4ª Etapa
Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

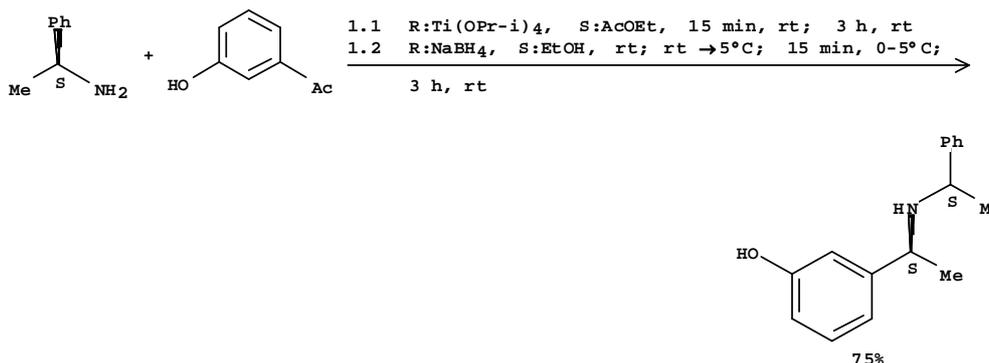
Rota 2 (13.2)

1ª Etapa

Reatante 1: Benzenemethanamine, α -methyl-, (α S)- (CAS: 2627-86-3)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-21-7)



NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

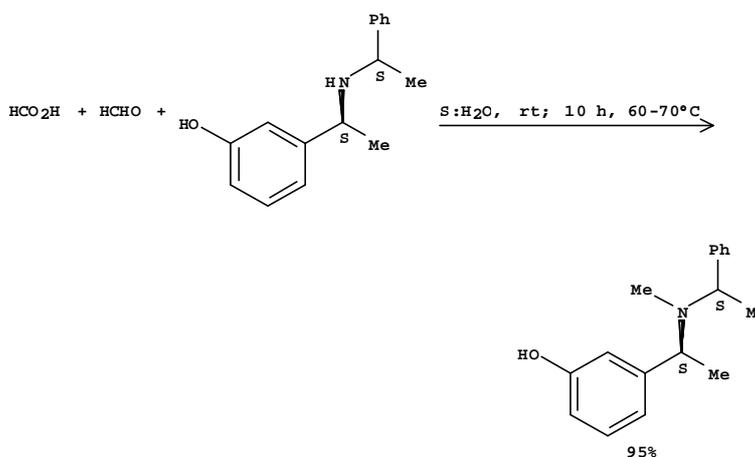
2ª Etapa

Reatante 1: Formic acid (CAS: 64-18-6)

Reatante 2: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 3: Phenol, 3-[(1S)-1-[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-21-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-23-9)

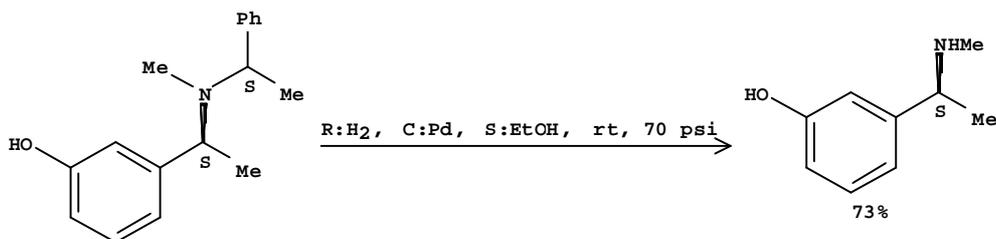


NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[(1S)-1-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-23-9) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 894079-42-6)



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

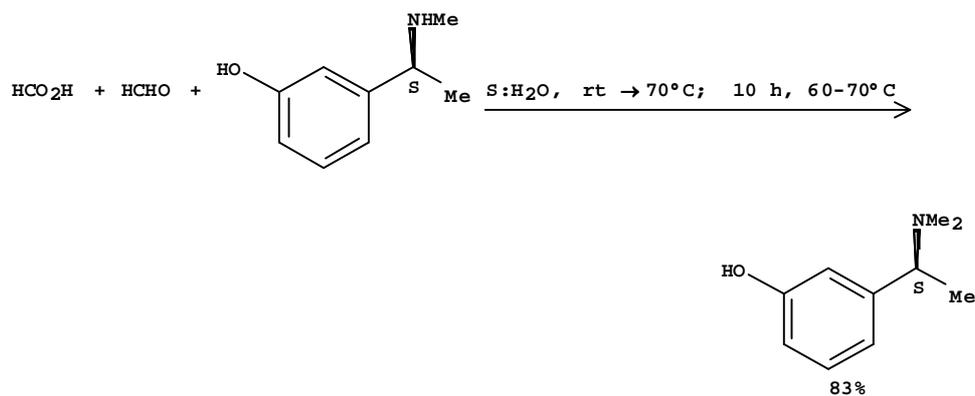
4ª Etapa

Reatante 1: Formic acid (CAS: 64-18-6)

Reatante 2: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 3: Phenol, 3-[(1S)-1-(methylamino)ethyl]- (CAS: 894079-42-6) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (139306-10-8)



NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

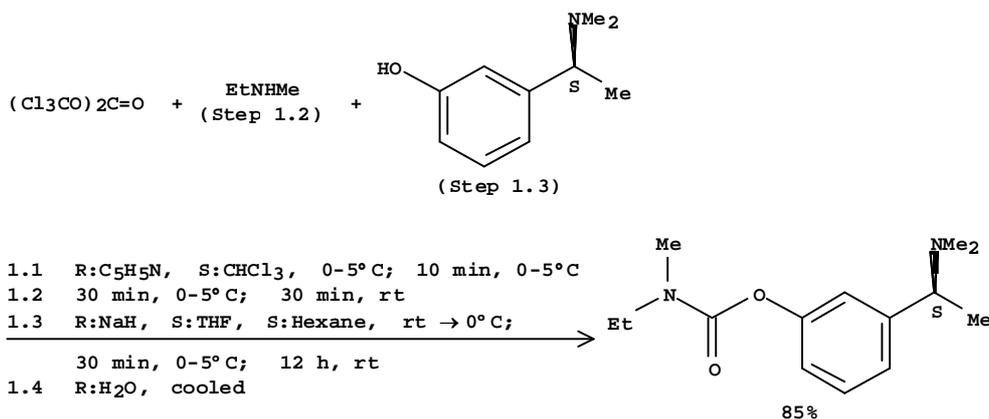
5ª Etapa

Reatante 1: Methanol, 1,1,1-trichloro-, 1,1'-carbonate (CAS: 32315-10-9)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Reatante 3: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (139306-10-8) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 3, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 4

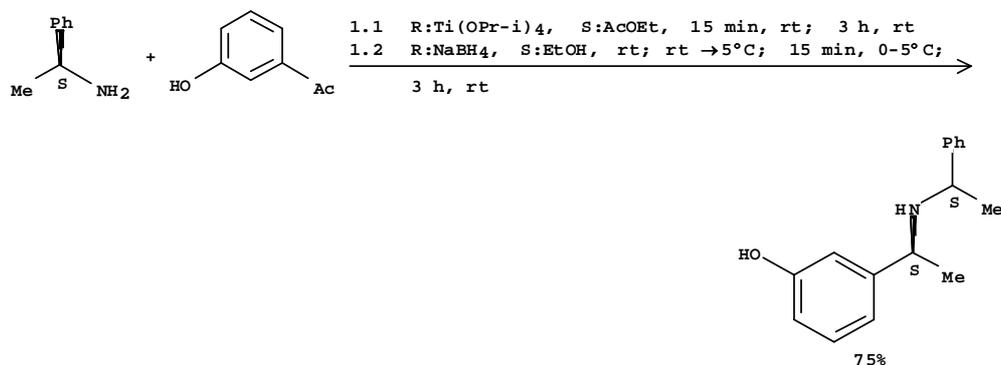
Rota 3 (13.3)

1ª Etapa

Reatante 1: Benzenemethanamine, α-methyl-, (αS)- (CAS: 2627-86-3)

Reatante 2: Ethanone, 1-(3-hydroxyphenyl)- (CAS: 121-71-1)

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-[[1-(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-21-7)

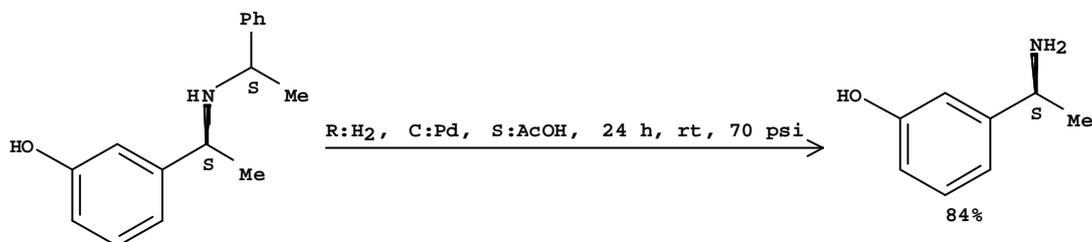


NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[(1S)-1-[(1S)-1-phenylethyl]amino]ethyl]- (CAS: 1017234-21-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-aminoethyl]- (CAS: 123982-81-0)



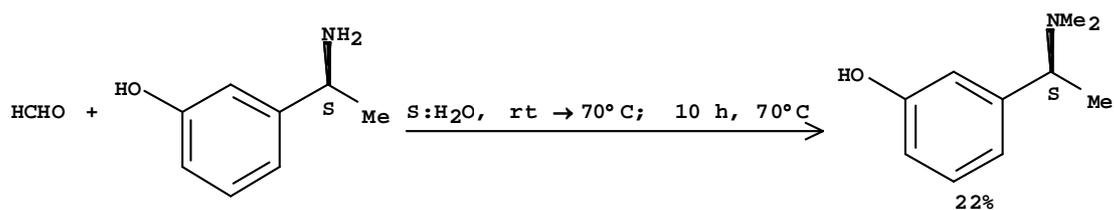
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: Phenol, 3-[(1S)-1-aminoethyl]- (CAS: 123982-81-0) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

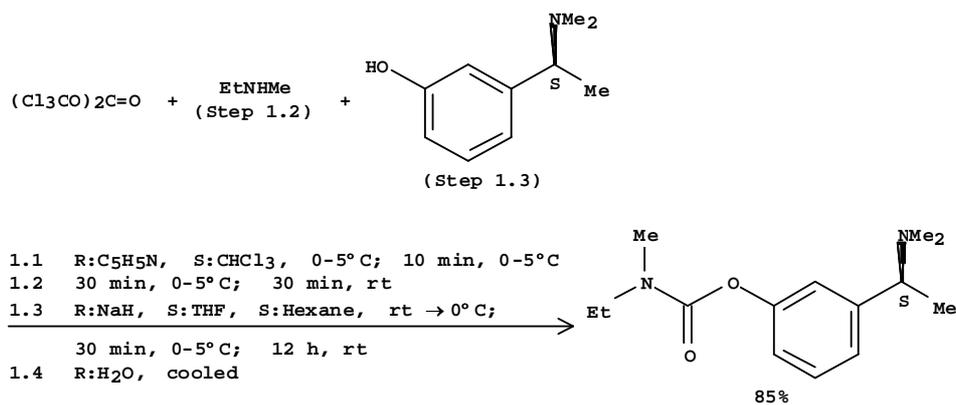
Reatante 1: Methanol, 1,1,1-trichloro-, 1,1'-carbonate (CAS: 32315-10-9)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Reatante 3: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8) –

Produto da 3ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: alternative preparation shown,
Reactants: 3, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 4

Patente 14

Título: A process for the preparation of rivastigmine or a salt thereof.

Detentor: Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India

Número de Patente: EP1980552-A2

Ano: 2008

Resumo: The process comprises reacting S-(-)-[1-(3-hydroxyphenyl)ethyl]dimethylamine (I) with N-ethyl-N-methylcarbamoyl chloride (II) in the presence of an org. base to obtain a free base of rivastigmine. Rivastigmine tartrate is a known drug. Thus, reaction of I with II in Me iso-Bu ketone in the presence of pyridine and tetrabutylammonium bromide gave, after workup, rivastigmine (free base).

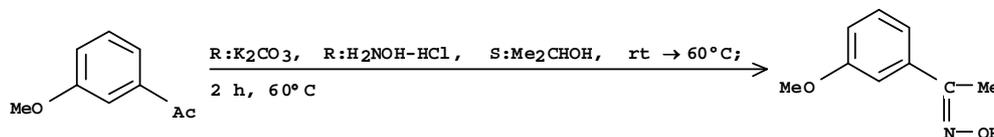
A patente explicita **três rotas de síntese** da rivastigmina, uma com seis etapas e duas com cinco, sendo que as quatro etapas finais são as mesmas em todas.

Rota 1 (14.1)

1ª Etapa

Reatante: Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)- (CAS: 586-37-8)

Produto: Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)-, oxime (CAS: 122806-25-1)

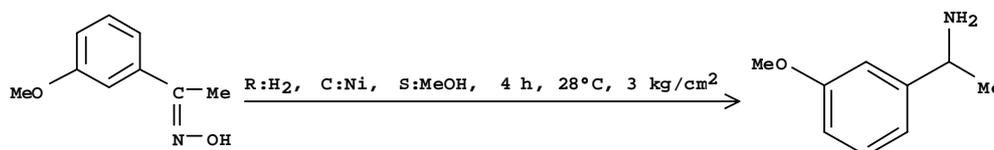


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)-, oxime (CAS: 122806-25-1) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl- (CAS: 62409-13-6)



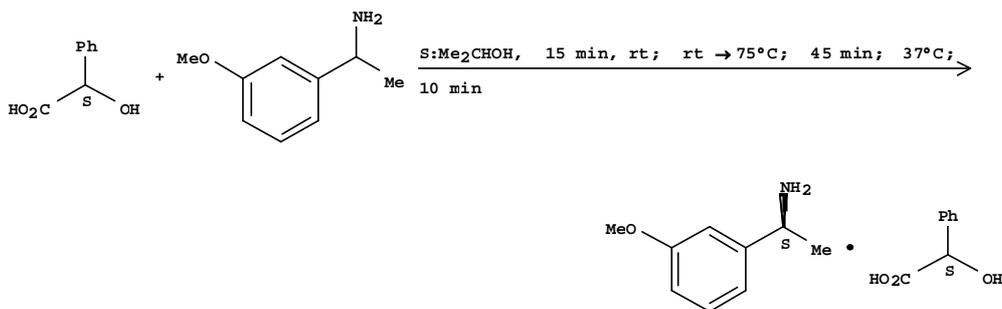
NOTE: Raney Nickel catalyst used,
Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)- (CAS: 17199-29-0)

Reatante 2: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl- (CAS: 62409-13-6) –
Produto da 2ª Etapa

Produto: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)-, compd. with (α S)-3-methoxy- α -methylbenzenemethanamine (1:1) (CAS: 198756-81-9)



NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

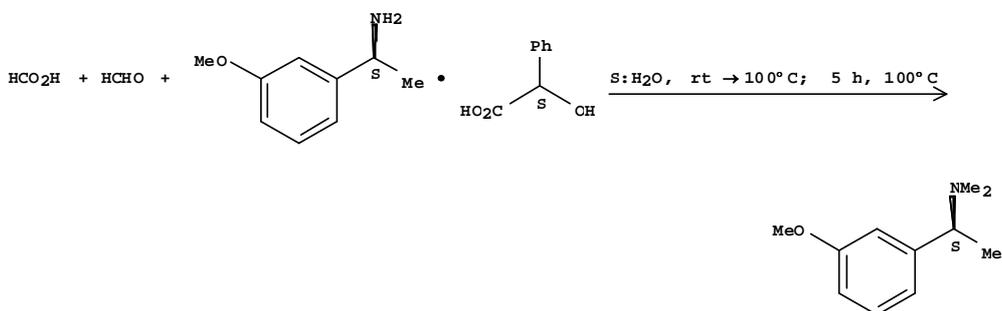
4ª Etapa

Reatante 1: Formic acid (CAS: 64-18-6)

Reatante 2: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 3: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)-, compd. with (α S)-3-methoxy- α -methylbenzenemethanamine (1:1) (CAS: 198756-81-9) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N, α -trimethyl-, (α S)- (CAS: 889443-69-0)

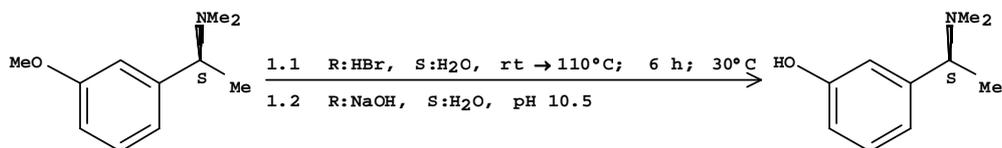


NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa

Reatante: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N,α-trimethyl-, (αS)- (CAS: 889443-69-0) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

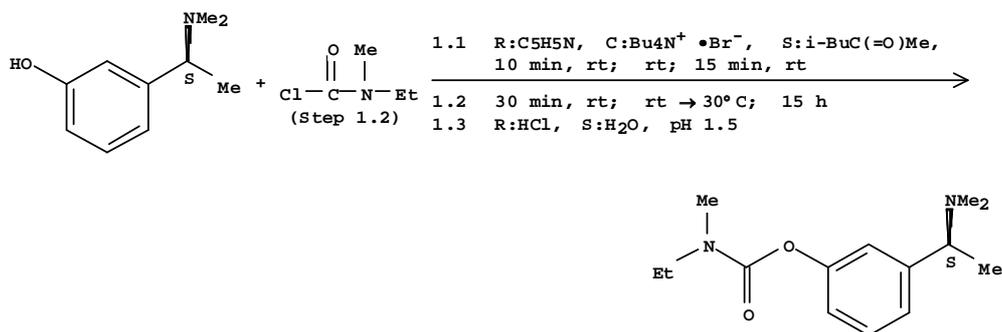


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

6ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8) – Produto da 5ª Etapa

Produto: Rivastigmina



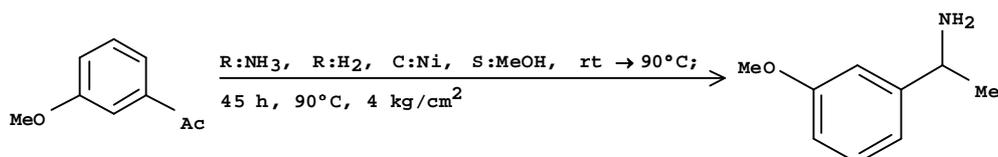
NOTE: industrial, workup,
Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Rota 2 (14.2)

1ª Etapa

Reatante : Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)-, oxime (CAS: 122806-25-1)

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl- (CAS: 62409-13-6)



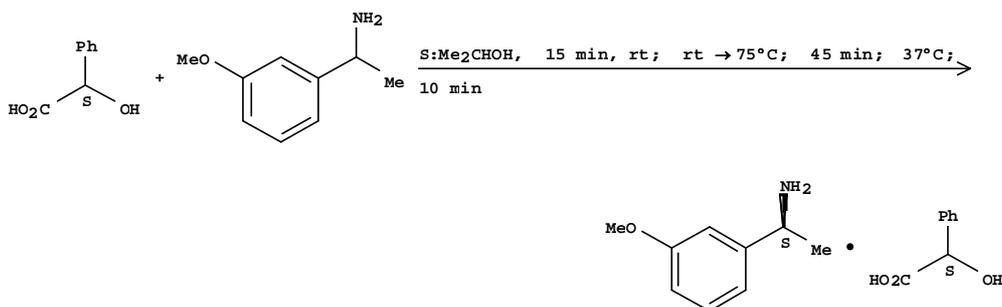
NOTE: Raney Nickel catalyst used,
Reactants: 1, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)- (CAS: 17199-29-0)

Reatante 2: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl- (CAS: 62409-13-6) –
Produto da 1ª Etapa

Produto: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)-, compd. with (α S)-3-methoxy- α -methylbenzenemethanamine (1:1) (CAS: 198756-81-9)



NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

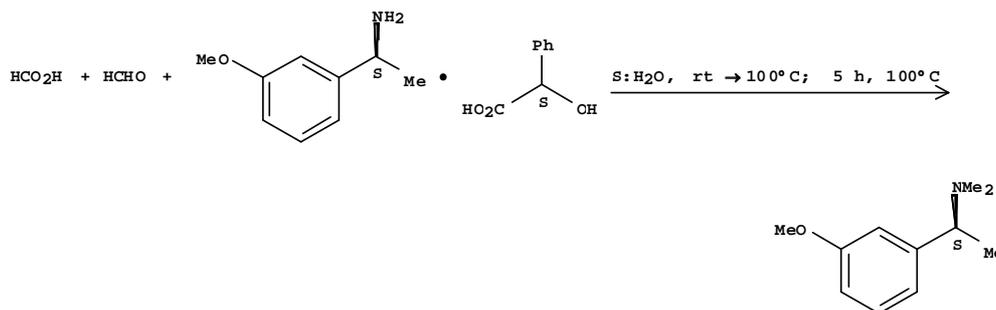
3ª Etapa

Reatante 1: Formic acid (CAS: 64-18-6)

Reatante 2: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 3: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)-, compd. with (α S)-3-methoxy- α -methylbenzenemethanamine (1:1) (CAS: 198756-81-9) – Produto da 2ªEtapa

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N, α -trimethyl-, (α S)- (CAS: 889443-69-0)

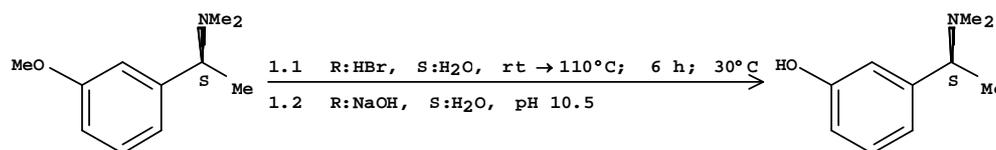


NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N, α -trimethyl-, (α S)- (CAS: 889443-69-0) – Produto da 3ªEtapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

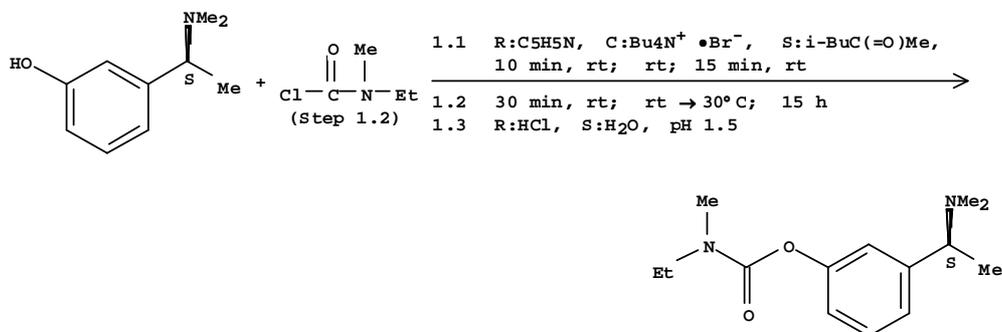


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

5ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: industrial, workup,
Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

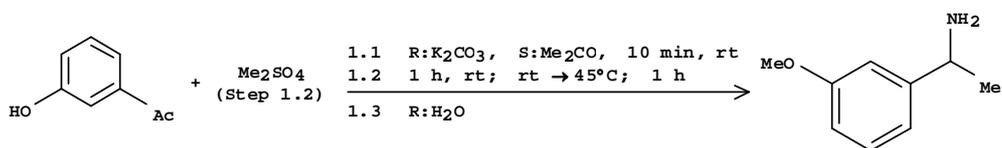
Rota 3 (14.3)

1ª Etapa

Reatante 1: Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)-, oxime (CAS: 122806-25-1)

Reatante 2: Sulfuric acid, dimethyl Ester (CAS: 77-78-1)

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl- (CAS: 62409-13-6)



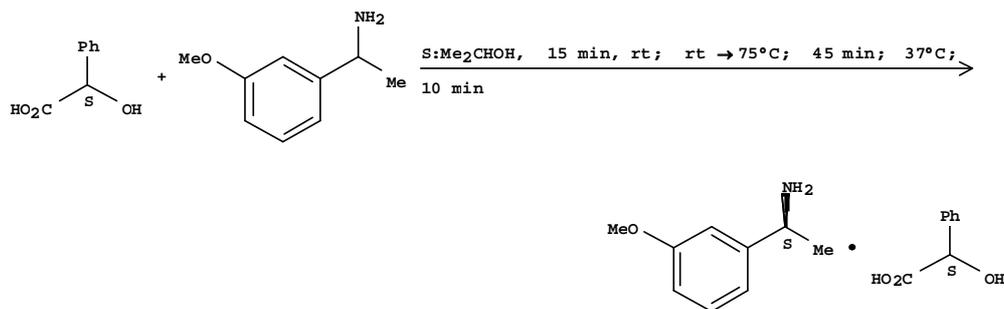
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

2ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)- (CAS: 17199-29-0)

Reatante 2: Benzenemethanamine, 3-methoxy- α -methyl- (CAS: 62409-13-6) –
Produto da 1ª Etapa

Produto: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)-, compd. with (α S)-3-methoxy- α -methylbenzenemethanamine (1:1) (CAS: 198756-81-9)



NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

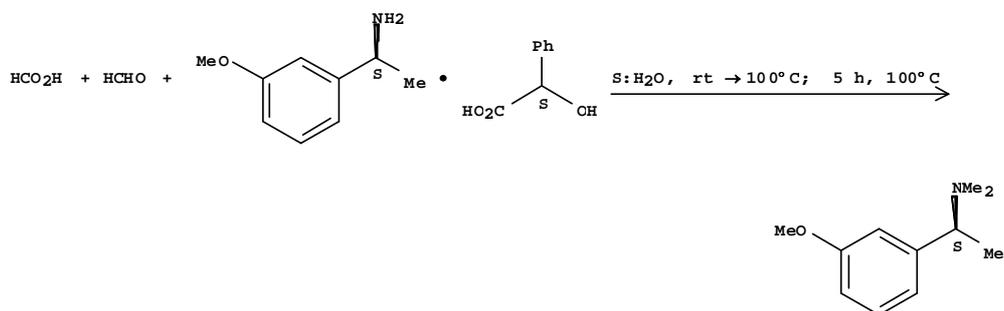
3ª Etapa

Reatante 1: Formic acid (CAS: 64-18-6)

Reatante 2: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 3: Benzeneacetic acid, α -hydroxy-, (α S)-, compd. with (α S)-3-methoxy- α -methylbenzenemethanamine (1:1) (CAS: 198756-81-9) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N, α -trimethyl-, (α S)- (CAS: 889443-69-0)

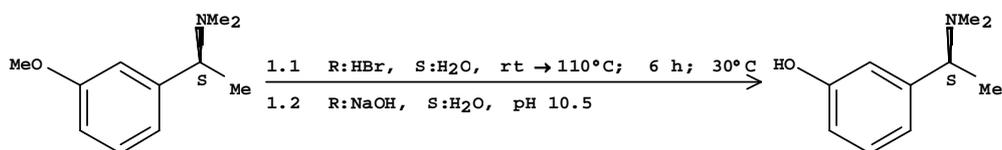


NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante: Benzenemethanamine, 3-methoxy-N,N,α-trimethyl-, (αS)- (CAS: 889443-69-0) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

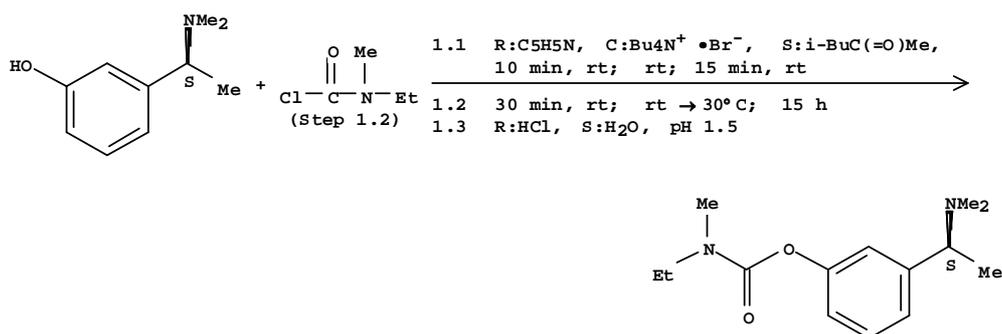


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

5ª Etapa

Reatante: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: industrial, workup,
Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 15

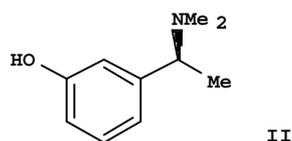
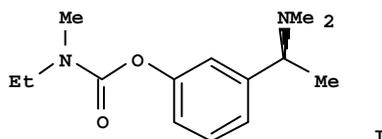
Título: A process for preparing rivastigmine and its intermediates.

Detentor: Topharman Shanghai Co., China

Número de Patente: WO2008124969-A1

Ano: 2008

Resumo: The invention relates to a process for the prepn. of rivastigmine (I) and its intermediates. For instance, I was prepd. by condensation of Me carbamic chloride with compd. II followed by N-ethylation.

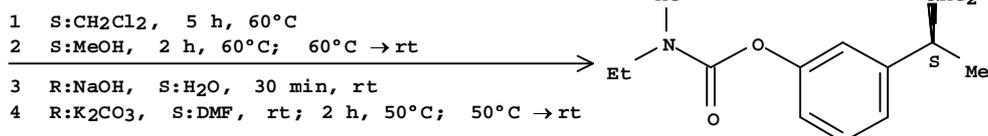
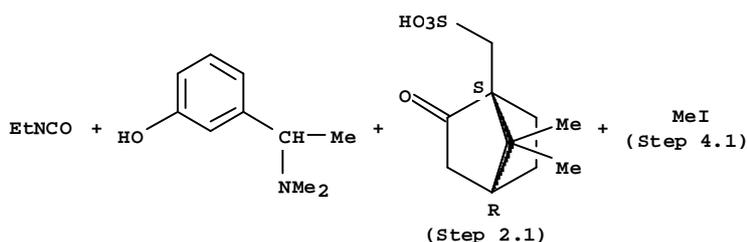


Rota 1 (15.1)

1ª Etapa

Reatante 1: Ethane, isocyanato- (CAS: 109-90-0)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)

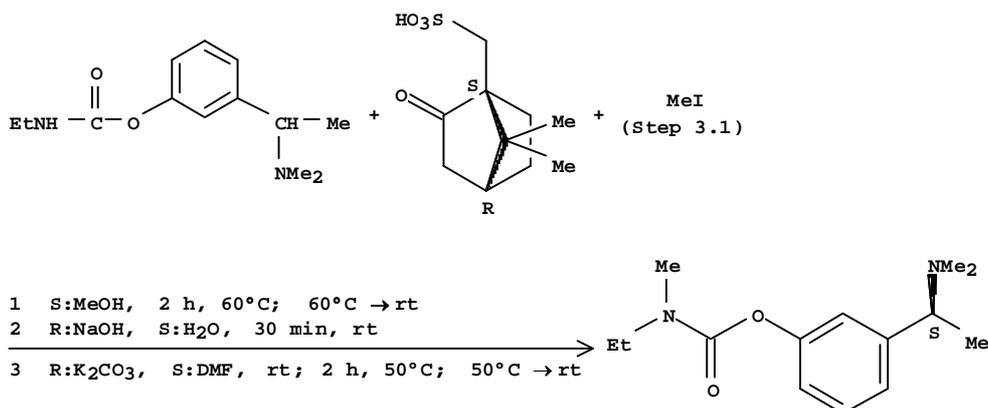


NOTE: Reactants: 4, Reagents: 2, Solvents: 4,
Steps: 4, Stages: 4

2^a Etapa

Reatante 1: Carbamic acid, ethyl-, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenyl ester (9CI)
(CAS: 105601-06-7) – Produto 2^a Etapa

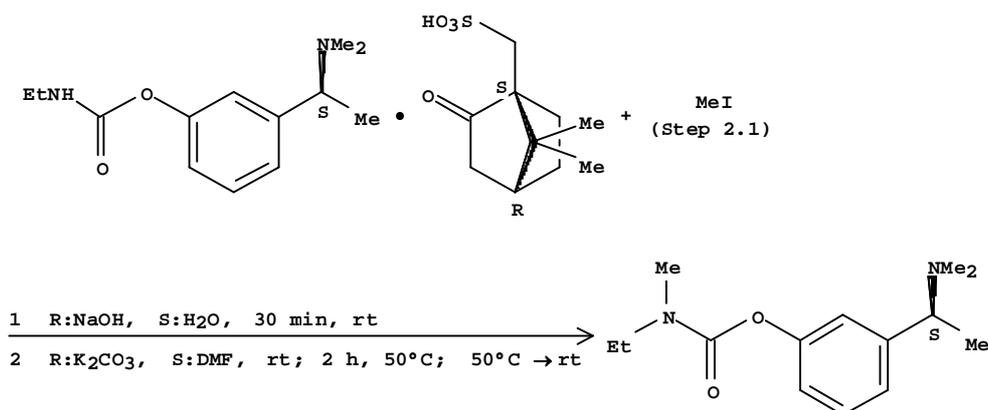
Reatante 2: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-,
(1S,4R)- (CAS: 3144-16-9)



NOTE: Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 3, Stages: 3

3^a Etapa

Reatante: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-,
(1S,4R)-, compd. with 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethylcarbamate
(1:1) (CAS: 1070660-35-3) – Produto 2^a Etapa

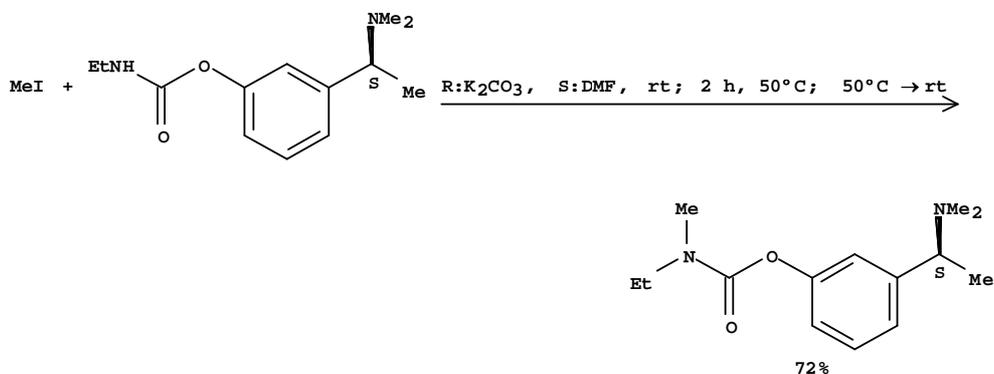


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 2, Stages: 2

4^a Etapa

Reatante 1: Methane, iodo- (CAS: 74-88-4)

Reatante 2: Carbamic acid, N-ethyl-, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl Ester (CAS: 1070660-34-2) – Produto da 3^a Etapa



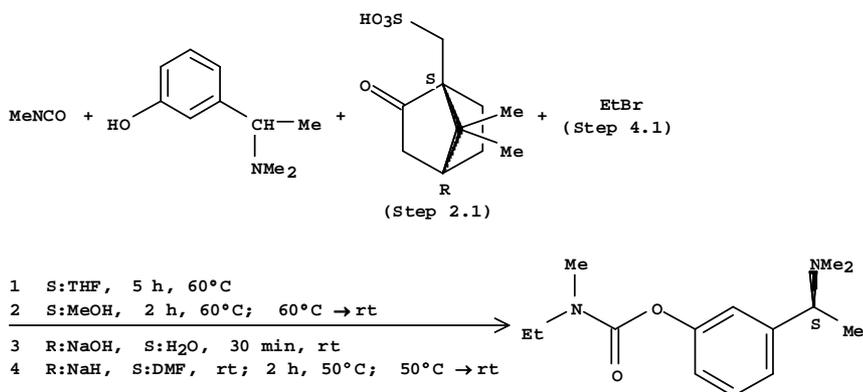
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (15.2)

1^a Etapa

Reatante 1: Methane, isocyanato- (CAS: 624-83-9)

Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)

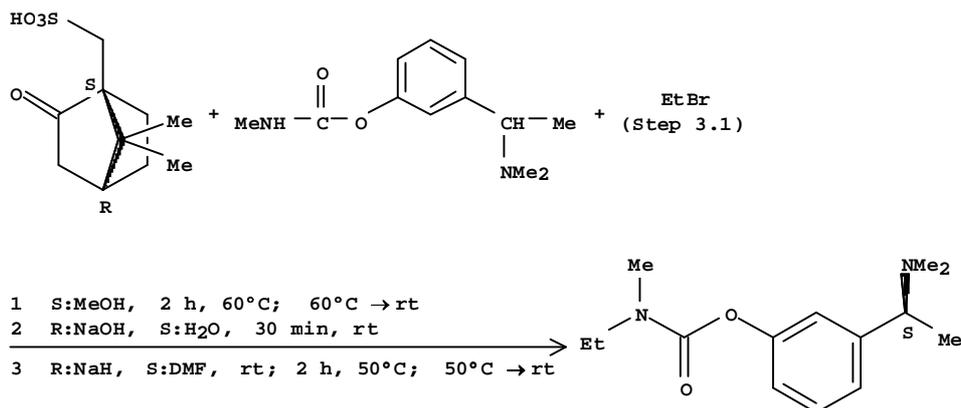


NOTE: 1) other reaction condition gave lower yield, 4) other reagent also tried,
Reactants: 4, Reagents: 2, Solvents: 4,
Steps: 4, Stages: 4

2ª Etapa

Reatante 1: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)- (CAS: 3144-16-9)

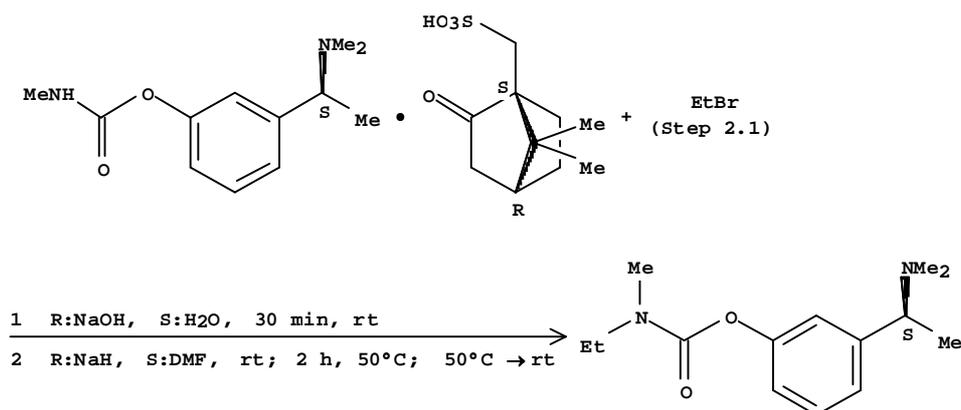
Reatante 2: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]-, methylcarbamate (ester) (9CI) (CAS: 4464-16-8) – Produto da 1ª Etapa



NOTE: 3) other reagent also tried,
Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 3, Stages: 3

3ª Etapa

Reatante 1: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)-, compd. with 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl N-methylcarbamate (1:1) (CAS: 1070660-30-8) – Produto da 2ª Etapa

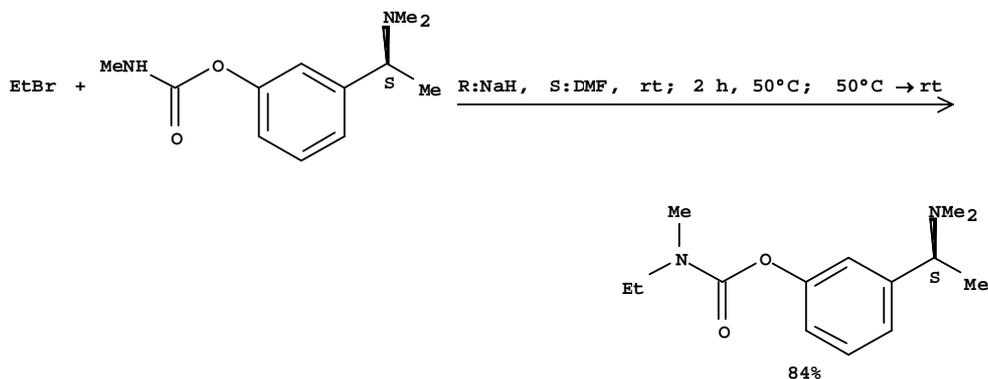


NOTE: 2) other reagent also tried,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 2, Stages: 2

4ª Etapa

Reatante 1: Ethane, bromo- (CAS: 74-96-4)

Reatante 2: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]-, 1-(N-methylcarbamate) (CAS: 1070660-29-5) – Produto da 3ª Etapa



NOTE: other reagent also tried,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 3 (15.3)

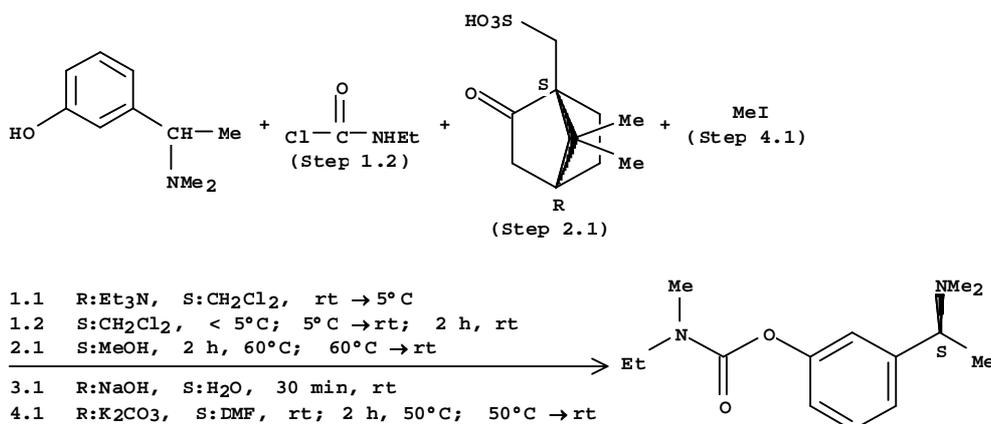
1ª, 2ª, 3ª e 4ª Etapas

Reatante 1: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)

Reatante 2: Carbamic chloride, N-ethyl- (CAS: 41891-13-8)

Reatante 3: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)- (CAS: 3144-16-9)

Reatante 4: Methane, iodo- (CAS: 74-88-4)



NOTE: Reactants: 4, Reagents: 3, Solvents: 4,
Steps: 4, Stages: 5, Most stages in any one step: 2

Rota 4 (15.4)

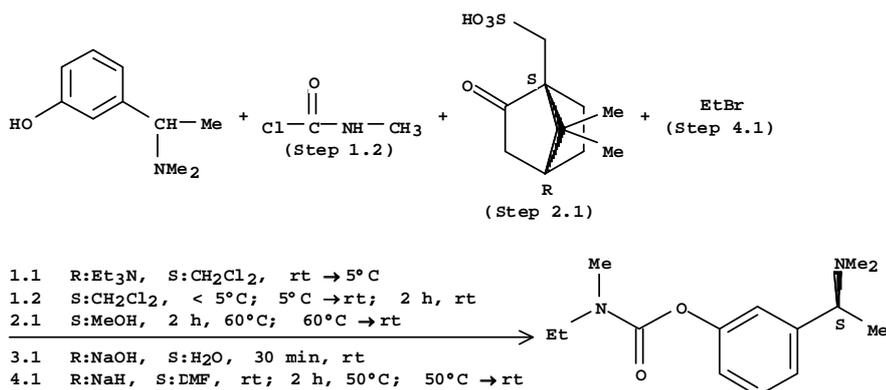
1^a, 2^a, 3^a e 4^a Etapas

Reatante 1: Phenol, 3-[1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 105601-04-5)

Reatante 2: Carbamic chloride, methyl- (9Cl) (CAS: 6452-47-7)

Reatante 3: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)- (CAS: 3144-16-9)

Reatante 4: Ethane, bromo- (CAS: 74-96-4)



NOTE: 1) other reaction condition gave lower yield, 4) other reagent also tried,
Reactants: 4, Reagents: 3, Solvents: 4,
Steps: 4, Stages: 5, Most stages in any one step: 2

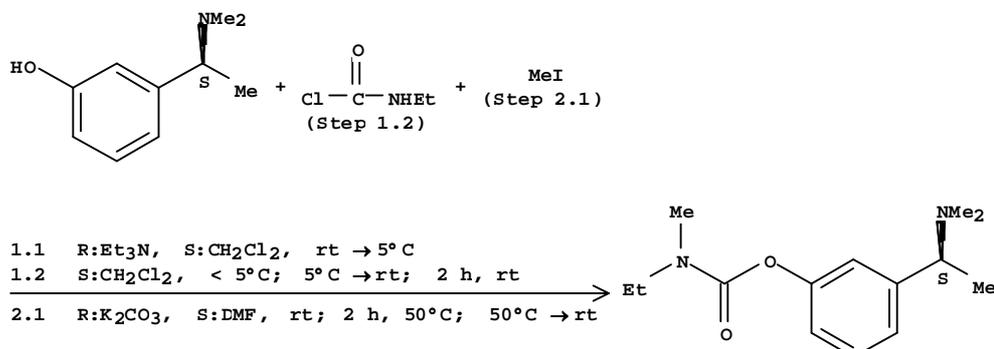
Rota 5 (15.5)

1^a e 2^a Etapas

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: Carbamic chloride, N-ethyl- (CAS: 41891-13-8)

Reatante 3: Methane, iodo- (CAS: 74-88-4)



NOTE: Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 2, Stages: 3, Most stages in any one step: 2

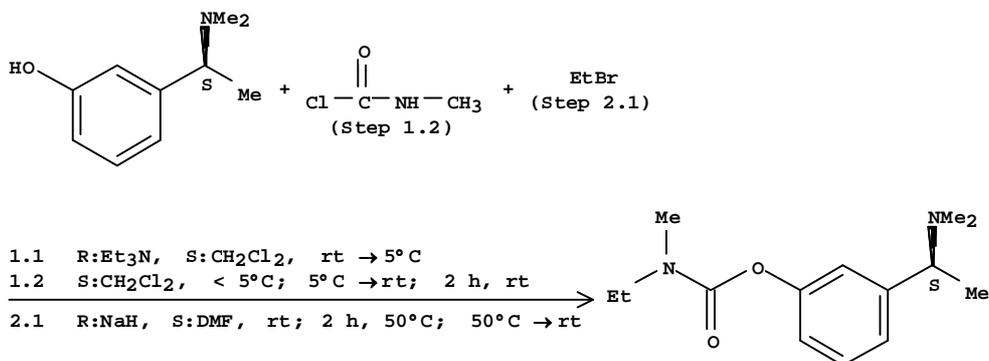
Rota 6 (15.6)

1^a e 2^a Etapas

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: Carbamic chloride, methyl- (9Cl) (CAS: 6452-47-7)

Reatante 3: Ethane, bromo- (CAS: 74-96-4)



NOTE: 2) other reagent also tried,
Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 2, Stages: 3, Most stages in any one step: 2

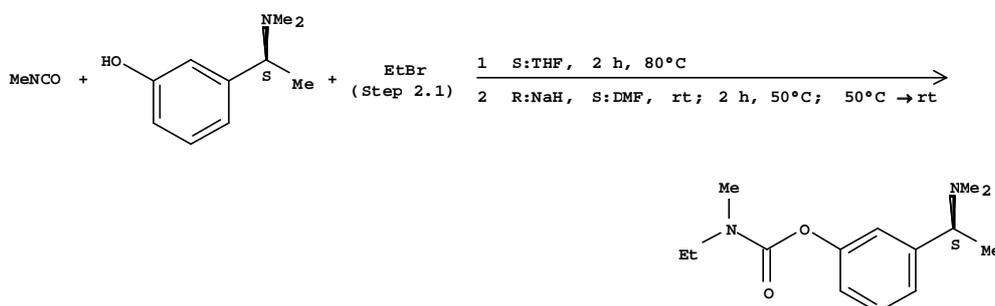
Rota 7 (15.7)

1^a e 2^a Etapas

Reatante 1: Methane, isocyanato- (CAS: 624-83-9)

Reatante 2: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 3: Ethane, bromo- (CAS: 74-96-4)



NOTE: 2) other reagent also tried,
Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 2, Stages: 2

Patente 16

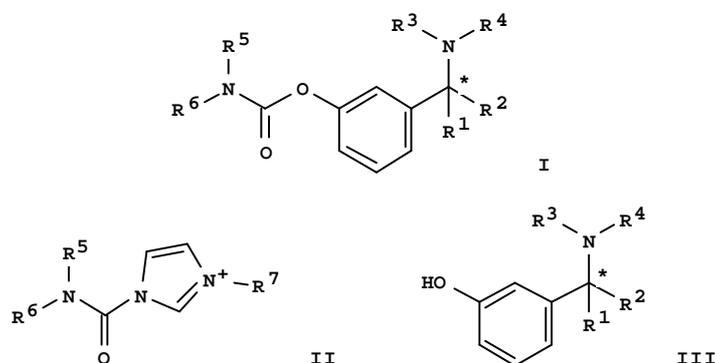
Título: Novel process for the preparation of phenylcarbamates such as Rivastigmine via condensation of phenols with aminocarbonylimidazolium salts.

Detentor: Apotex Pharmachem Inc., Can.

Número da Patente: CA2591431-A1; US2008306280-A1

Ano: 2008

This invention relates to process for the prepn. of aminoalkyl Ph carbamate compds. I [R1, R2 = independently H, C1-6 alkyl; R3, R4 = independently alkyl; or NR3R4 = 3-8 membered ring optionally contg. N or O; R5, R6 = independently H, linear, branched or cyclic C1-6 alkyl, allyl, propargyl or PhCH2; or NR5R6 = 3-8 membered ring, optionally contg. N or O; the C center denoted with "*" = racemic or enantiomerically enriched (R)- or (S)-configuration]; and pharmaceutically acceptable addn. salts, and cryst. and amorphous forms thereof, comprising the steps of: (1) converting amine R5R6NH to a carbonylimidazolium salt II (R7 = alkyl, aryl; X = counterion); (2) subsequent reacting in solvent at controlled reaction temp. with phenol III; and (3) isolating the compd. I. Thus, reaction of N-ethylmethylamine with carbonyldiimidazole gave the corresponding imidazolecarboxamide, which was alkylated with MeI or Me2SO4 to the corresponding methylimidazolium salt, followed by reaction with (S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]phenol to give Rivastigmine free base [(S)-I; R1 = R2 = H; R3 = R4 = R5 = Me; R6 = Et].



A patente explicita **duas rotas de síntese** da rivastigmina em três etapas cada.

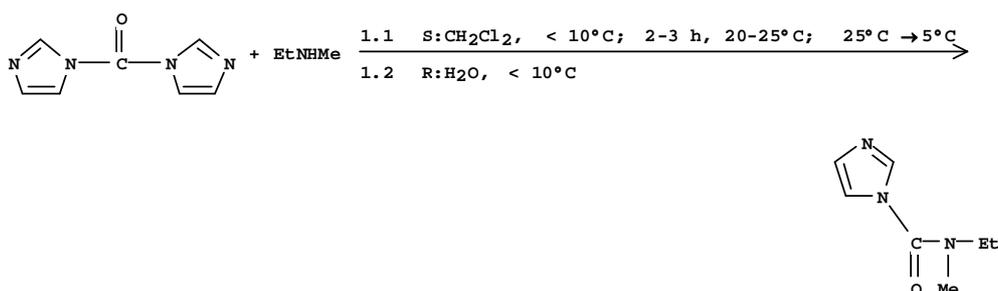
Rota 1 (16.1)

1ª Etapa

Reatante 1: Methanone, di-1H-imidazol-1-yl- (CAS: 530-62-1)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: 1H-Imidazole-1-carboxamide, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 1091604-38-4)



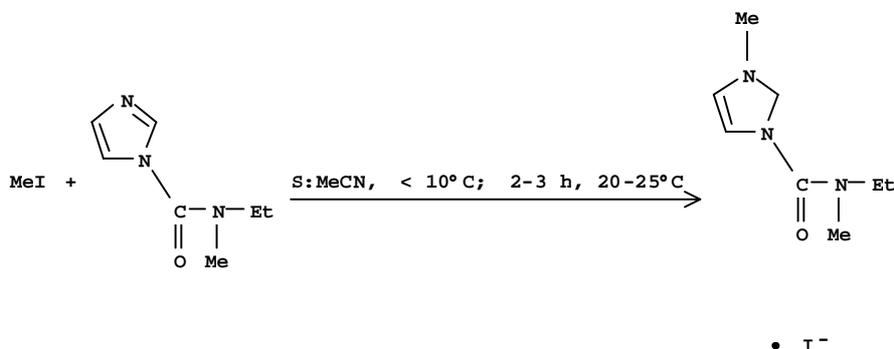
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa

Reatante 1: Methane, iodo- (74-88-4)

Reatante 2: 1H-Imidazole-1-carboxamide, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 1091604-38-4)
– Produto da 1ª Etapa

Produto: 1H-Imidazolium, 3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-methyl-, iodide (1:1)
(CAS: 1091604-39-5)



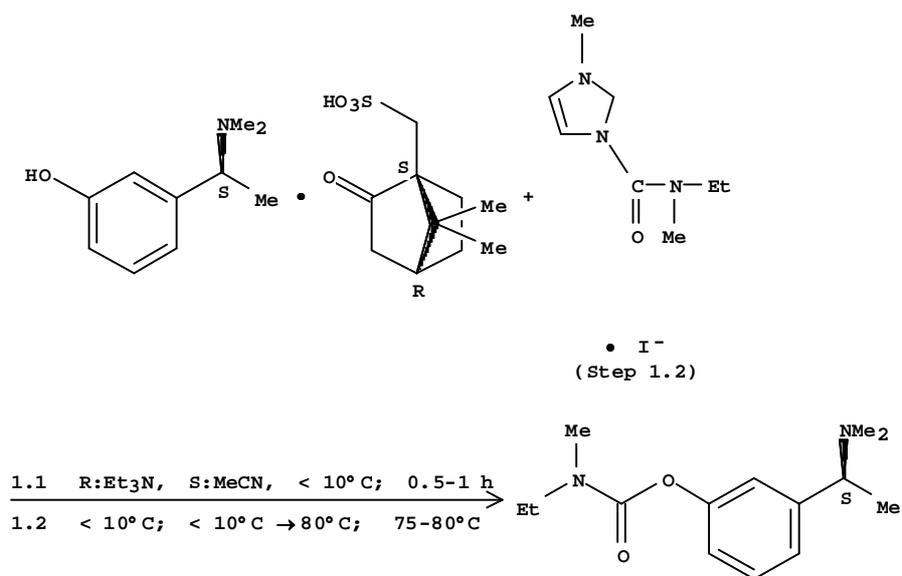
NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)-, compd. with 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenol (1:1)

Reatante 2: 1H-Imidazolium, 3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-methyl-, iodide (1:1) (CAS: 1091604-39-5) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

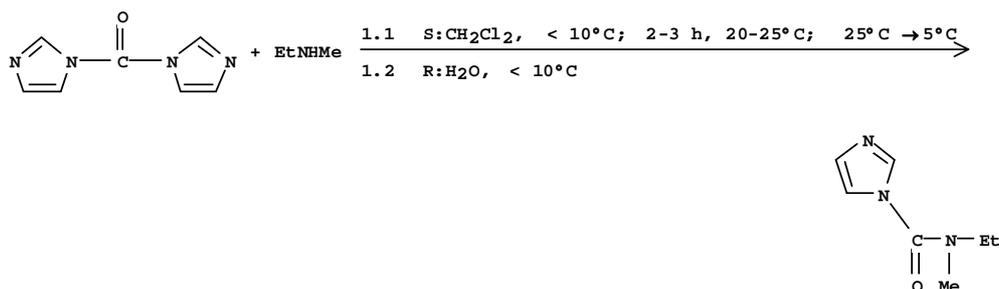
Rota 2 (16.2)

1ª Etapa

Reatante 1: Methanone, di-1H-imidazol-1-yl- (CAS: 530-62-1)

Reatante 2: Ethanamine, N-methyl- (CAS: 624-78-2)

Produto: 1H-Imidazole-1-carboxamide, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 1091604-38-4)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

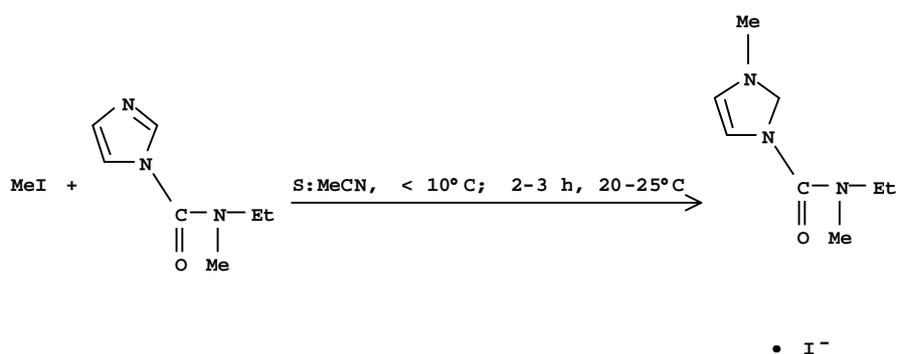
2ª Etapa

Reatante 1: Methane, iodo- (74-88-4)

Reatante 2: 1H-Imidazole-1-carboxamide, N-ethyl-N-methyl- (CAS: 1091604-38-4)

– Produto da 1ª Etapa

Produto: 1H-Imidazolium, 3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-methyl-, iodide (1:1)
(CAS: 1091604-39-5)



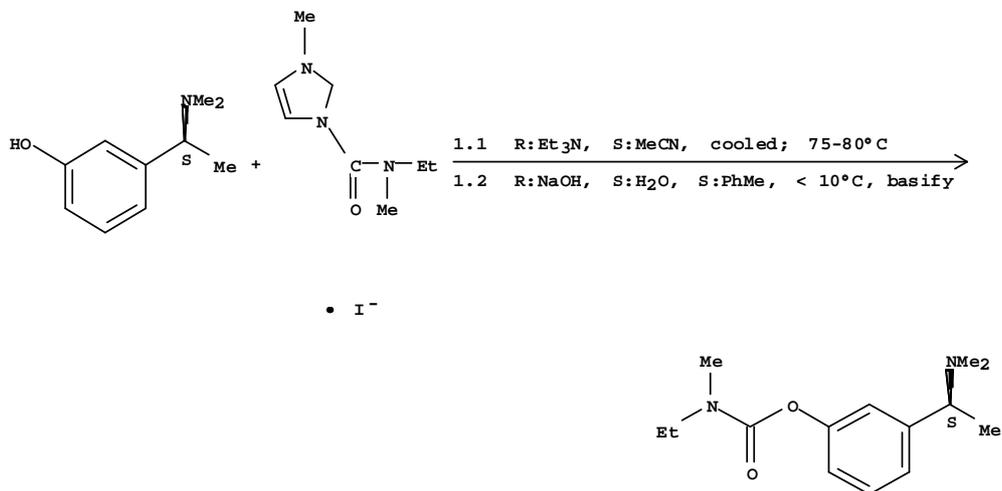
NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Phenol, 3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]- (CAS: 139306-10-8)

Reatante 2: 1H-Imidazolium, 3-[(ethylmethylamino)carbonyl]-1-methyl-, iodide (1:1)
(CAS: 1091604-39-5) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Rivastigmina



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

Valsartana

A Valsartana apresentou 31 patentes contendo rota de síntese detalhada que serão apresentadas a seguir.

Patente 1

Título: Improved process for synthesis Valsartan.

Detentor: Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou Pharmaceutical Factory No.4,
China

Número da Patente: CN1317485-A

Ano: 2001

Title compd. was prepd. via the acylation of N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-L-Valine R ester hydrochloride salt (R = C1-4 alkyl, or benzyl) with pentanoyl chloride in arom. solvent (such as benzene, toluene, ethylbenzene, or xylene) in the presence of 4-dimethylaminopyridine and carbonate as catalyst, forming the corresponding pentanoyl ester, further cyclization with sodium azide in the presence of trialkyltin chloride and polyoxyethylene bis(trimethylsilyl) ether as catalyst, giving the product with yield 55% to 78%.

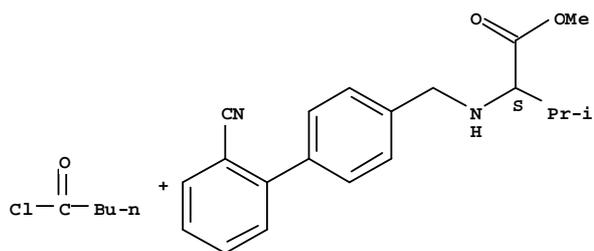
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

1ª Etapa

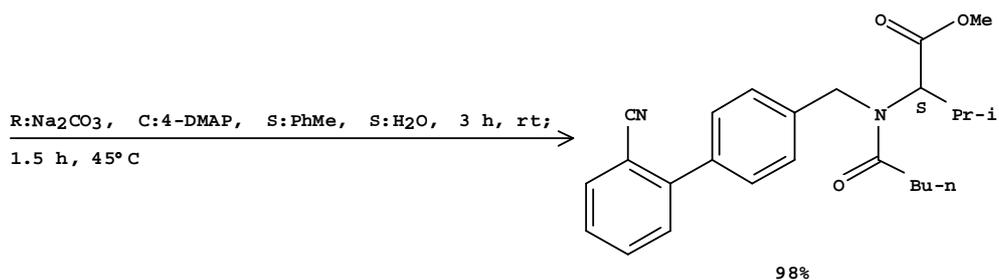
Reatante 1: Pentanoyl chloride (CAS: 638-29-9)

Reatante 2: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) (CAS: 482577-59-3)

Produto: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester (CAS: 137863-90-2)



• HCl

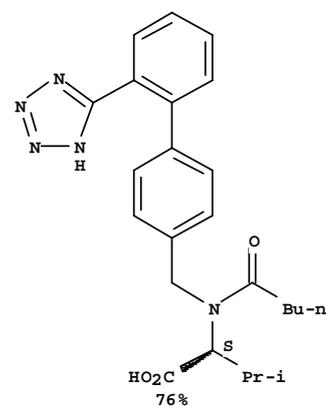
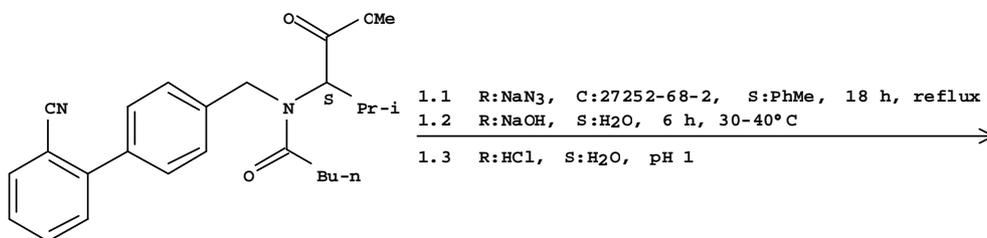


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester (CAS: 137863-90-2) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 2

Título: A method for the preparation of N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-y1)[1,1'-biphenyl]-4-y1]methyl]-L-valine (valsartan).

Detentor: Zentiva, A. S., Czech Rep

Número da Patente: WO 2004101534 A1

Ano: 2004

Resumo: The invention relates to a process for the prepn. of valsartan by reaction of 4-(bromomethyl)-2'-(1-trityltetrazol-5-yl)biphenyl with L-valine benzyl ester and valeroyl chloride, followed by removal of the protective groups. N-[[2'-(1-trityltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-L-valine benzyl ester obtained in the first stage was converted to the hydrochloride, which is optionally re-crystd.

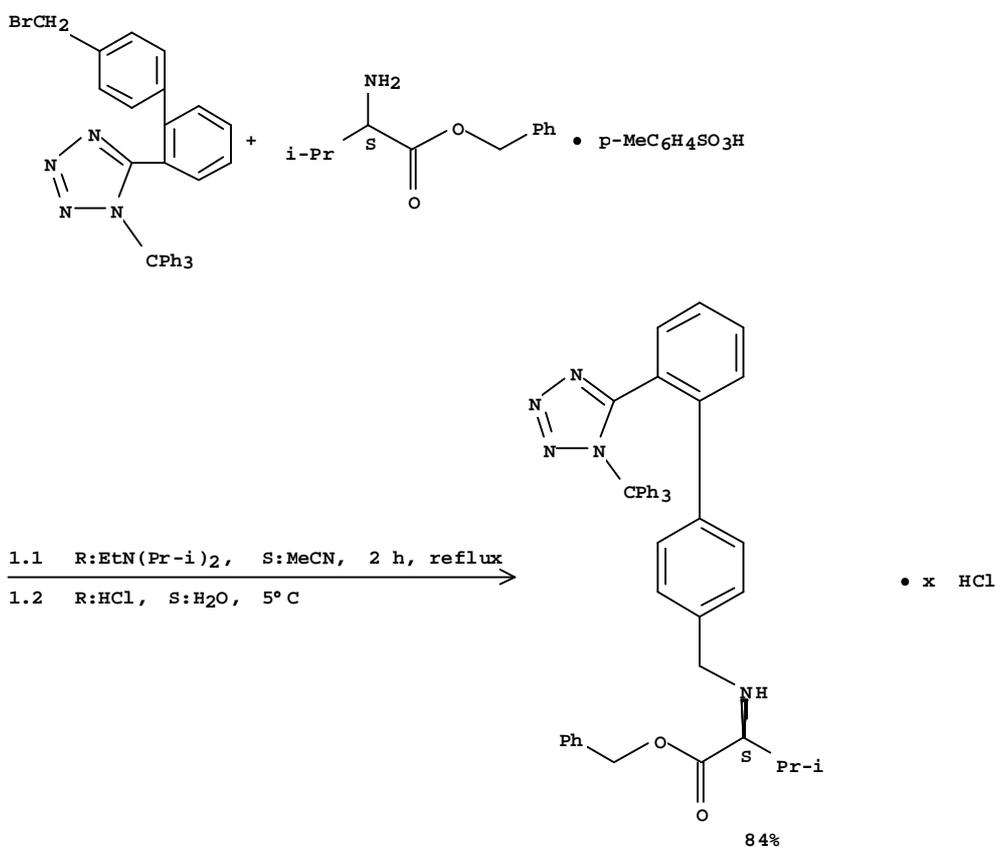
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, phenylmethyl ester 4-methylbenzenesulfonate (1:1) – CAS: 16652-76-9

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, hydrochloride (9Cl) – CAS: 795298-56-5



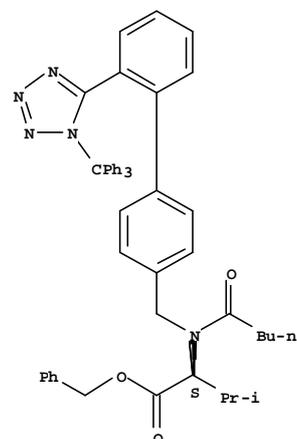
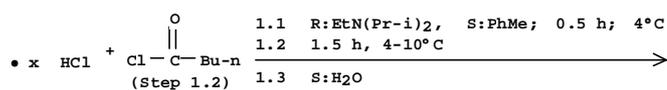
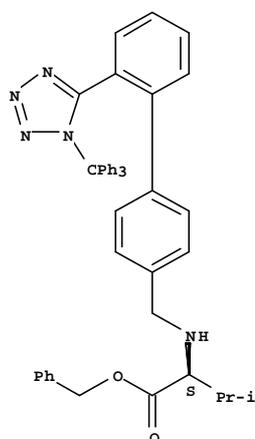
NOTE: optimization study,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa

Reatante 1: Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, hydrochloride (9Cl) – CAS: 795298-56-5

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-44-9

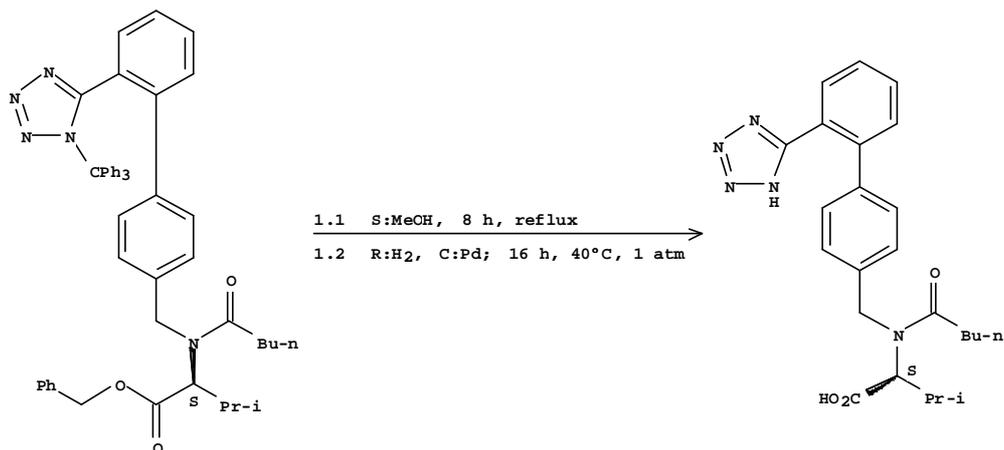


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – **CAS:** 137864-44-9

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 3

Título: Process for the preparation of valsartan

Detentor: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

Número da Patente: WO 2004094391 A2

Ano: 2004

Resumo: The invention describes a process for the prepn. of valsartan starting with the reaction of L-valine Me ester with [2-(1-trityl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl bromide. Subsequent steps are N-acylation with valeroyl chloride, detritylation, and ester cleavage. Also described is a process for prepg. valsartan contg. less than about 5000 ppm residual solvent.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

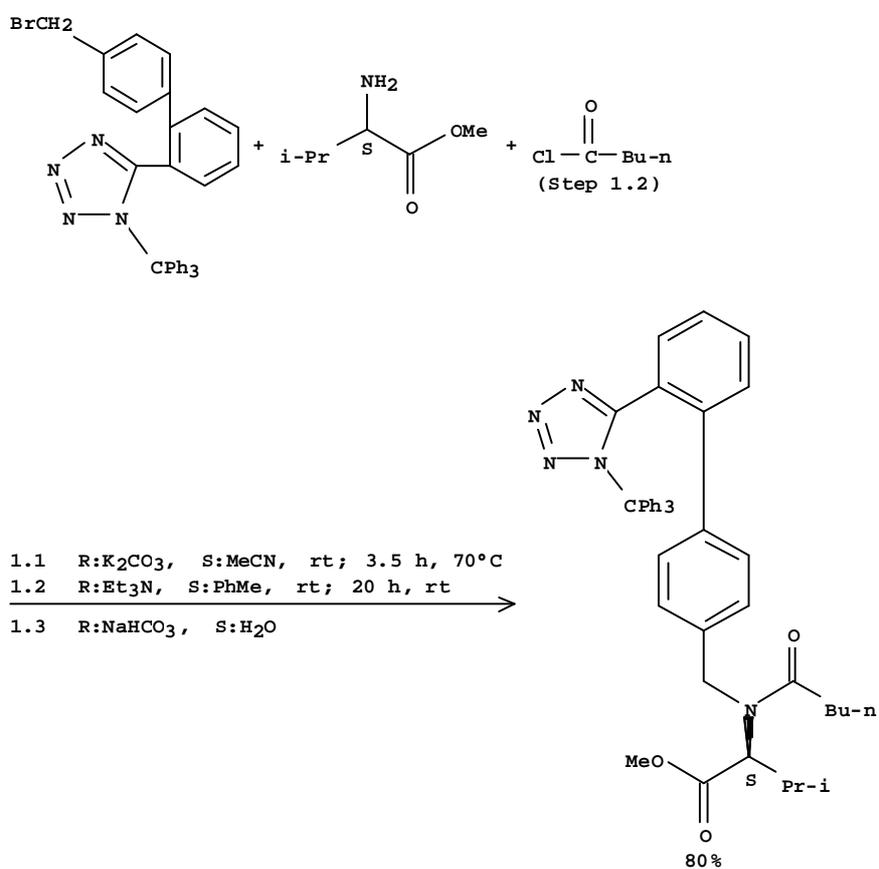
1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, methyl ester - CAS: 4070-48-8

Reatante 3: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester – CAS: 781664-81-1

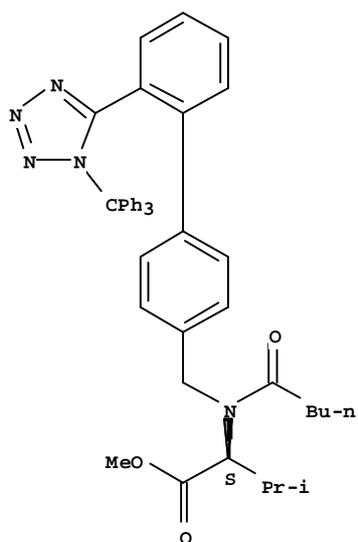


NOTE: Reactants: 3, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

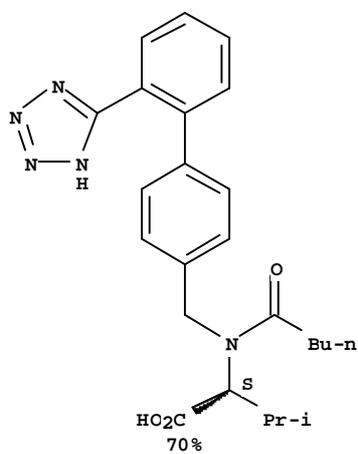
2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester – CAS: 781664-81-1

Produto: Valsartana



1.1 R:HCl, S:H₂O, S:Me₂CO, 5 h, rt
1.2 R:KOH, S:H₂O, rt
1.3 R:KOH, S:H₂O, S:MeOH, rt; 5 h, rt



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 4

Título: Saponification and acid neutralization process for the preparation of valsartan from valsartan benzyl ester.

Detentor: Hetero Drugs Limited, India

Número da Patente: WO 2004111018 A1

Ano: 2004

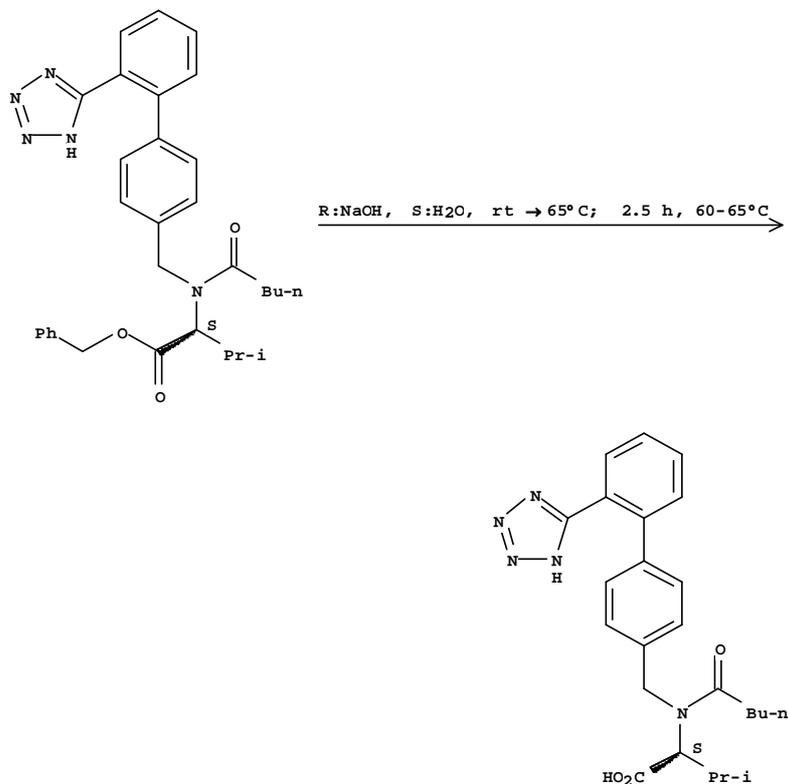
Resumo: Valsartan is prepd. by the hydrolysis of valsartan benzyl ester with an alkali (e.g., sodium hydroxide), washing with an org. solvent, acidifying with an acid (e.g., hydrochloric acid), and isolating valsartan from the reaction mixt.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester – CAS: 137863-20-8

Produto: Valsartana



NOTE: workup,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 5

Título: A preparation of tetrazole derivatives via heterocyclization of nitriles with azides.

Detentor: Novartis A.-G., Switz.

Número da Patente: WO 2005014602 A1

Ano: 2005

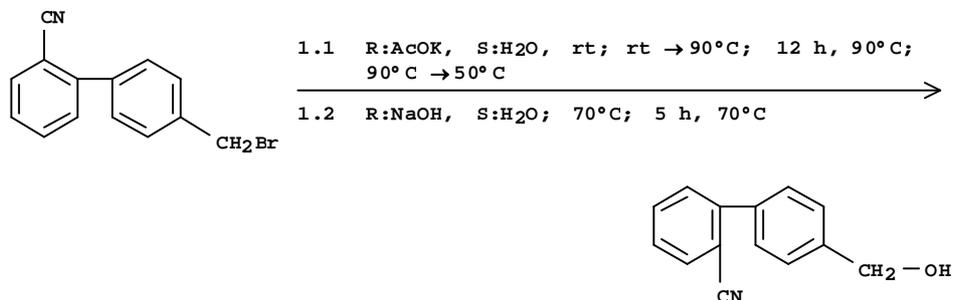
Resumo: The invention relates to a prepn. of tetrazole derivs. of formula I (R is org. residue) via heterocyclization of nitriles with azides. For instance, 5-(2-chlorophenyl)-1H-tetrazole was prepd. via heterocyclization of 2-chlorobenzonitrile with sodium azide.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em cinco etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 4'-(bromomethyl) - [1,1'-Biphenyl]-2-carbonitrile – CAS: 114772-54-2

Produto: 4'-(hydroxymethyl) - [1,1'-Biphenyl]-2-carbonitrile – CAS: 154709-19-0

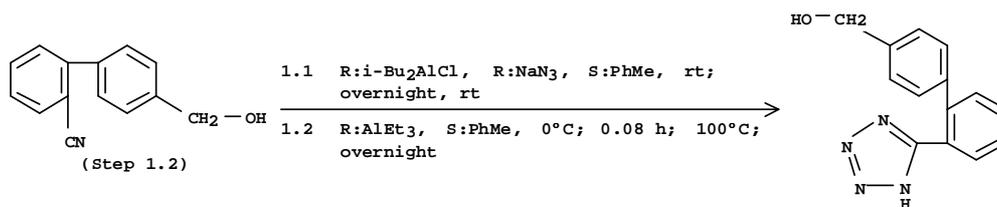


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: 4'-(hydroxymethyl) - [1,1'-Biphenyl]-2-carbonitrile – CAS: 154709-19-0

Produto: 2'-(2H-tetrazol-5-yl) - [1,1'-Biphenyl]-4-methanol – CAS: 160514-13-6

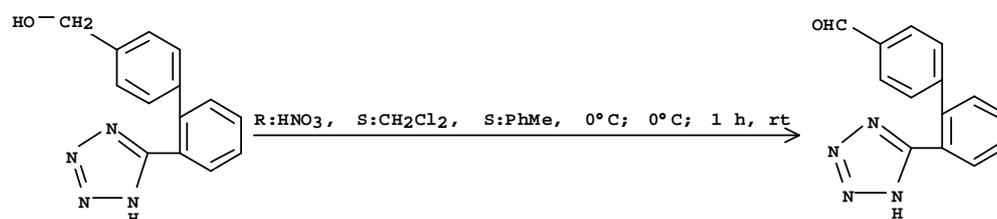


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: 2'-(2H-tetrazol-5-yl) - [1,1'-Biphenyl]-4-methanol – CAS: 160514-13-6

Produto: 2'-(2H-tetrazol-5-yl)- [1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde – CAS: 151052-40-3



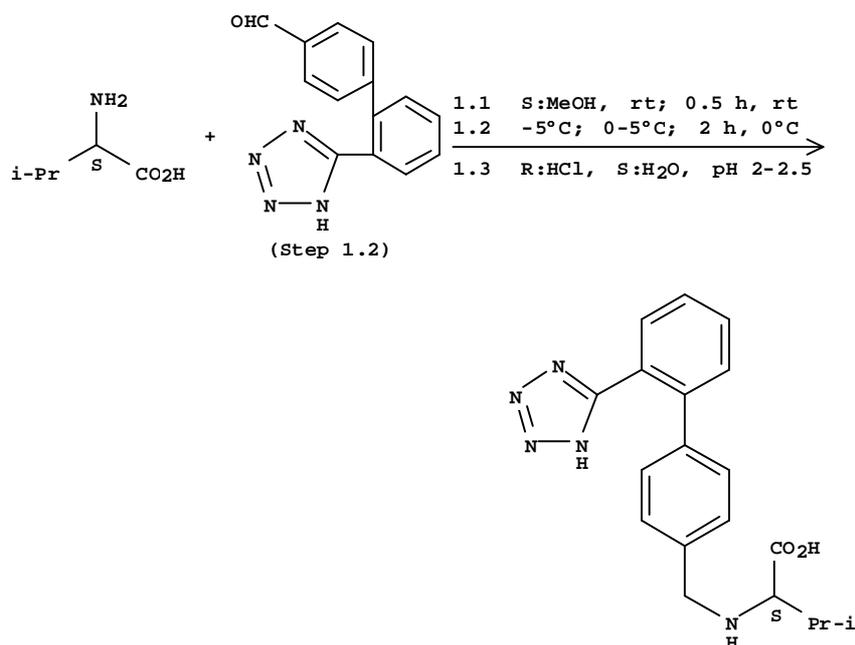
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine - 72-18-4

Reatante 2: 2'-(2H-tetrazol-5-yl)- [1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde – CAS: 151052-40-3

Produto: N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- L-Valine – CAS: 676129-92-3



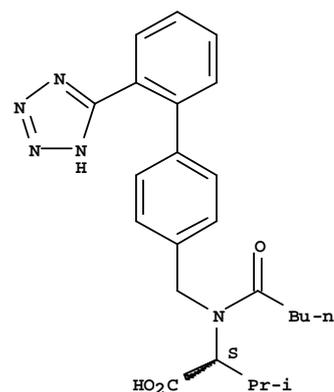
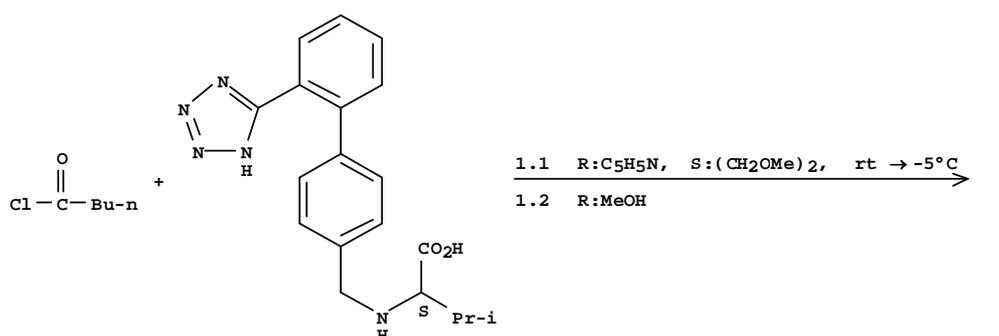
NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

5ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – **CAS:** 638-29-9

Reatante 2: N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- L-Valine – CAS: 676129-92-3

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 6

Título: Method for removing the triphenylmethane protecting group from biphenyltetrazoles

Detentor: Zentiva, A.S., Czech Rep.

Número da Patente: WO 2005021535 - A2

Ano: 2005

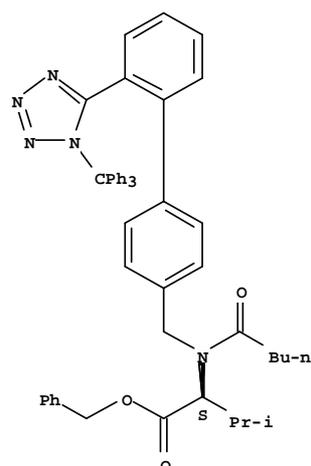
Resumo: The trityl protective group is removed from losartan and related compds. by alcoholysis with anhyd. alc. in neutral or slightly basic medium. The method is used to prep. the potassium salts of losartan, irbesartan or valsartan or candesartan cilexetil.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em uma etapa.

1ª Etapa:

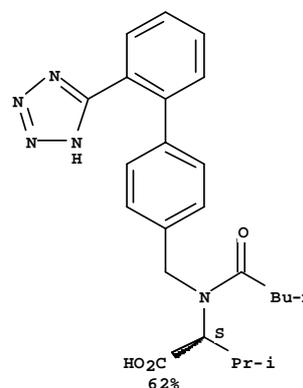
Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-44-9

Produto: Valsartana



1.1 S:MeOH, 10 h, reflux; reflux → -10°C;
overnight, -10°C

1.2 R:KOH; 4 h, reflux



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 7

Título: Process for production of (S)-N-pentanoyl-N-[[2'-(1H-tetrazole-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine.

Detentor: Belupo-Lijekovi Kozmetika D.D., Croatia

Número da Patente: WO 2005049586 A1

Ano: 2005

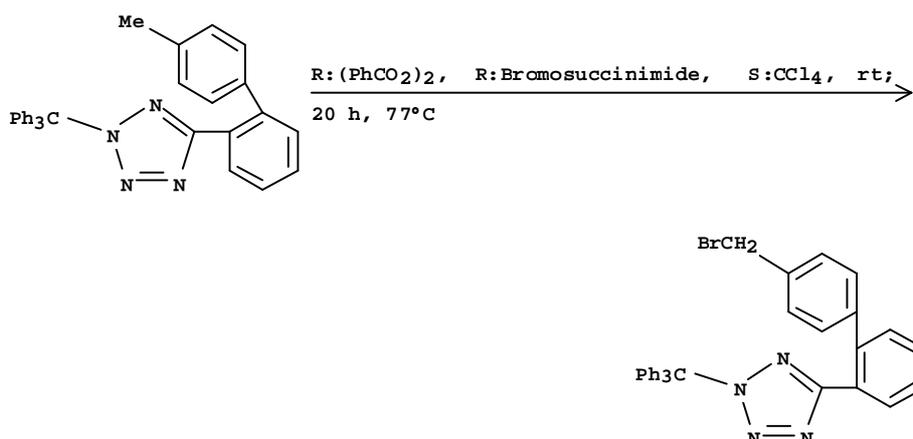
Resumo: A process for the synthesis of the title compd. (valsartan, an antihypertensive agent) involves free-radical bromination of 2N-trityl-5-(4'-methylbiphenyl-2-yl)tetrazole with N-bromosuccinimide, reaction with L-valine Me ester, acylation with pentanoyl chloride, detritylation, and ester cleavage using a metallic or quaternary ammonium trialkylsilanolate.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em quatro etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 5-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2-(triphenylmethyl)- 2H-Tetrazole – CAS: 133909-97-4

Produto: 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-2-(triphenylmethyl)- 2H-Tetrazole – CAS: 133051-88-4



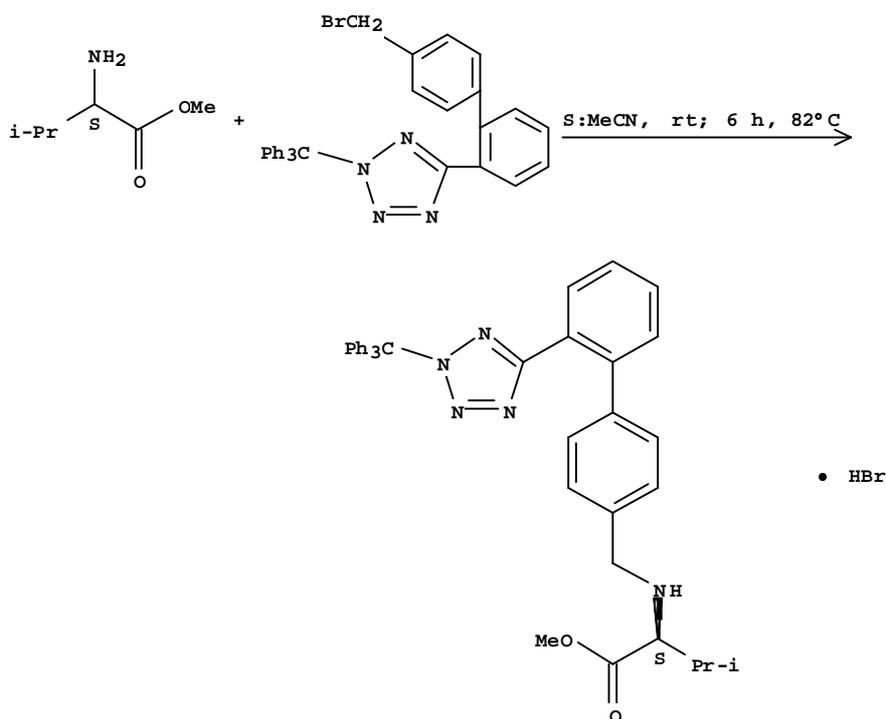
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl Ester – CAS: 4070-48-8

Reatante 2: 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-2-(triphenylmethyl)-2H-Tetrazole – CAS: 133051-88-4

Produto: L-Valine, N-[[2'-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester, monohydrobromide (9Cl) – CAS: 852160-37-3



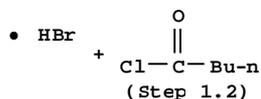
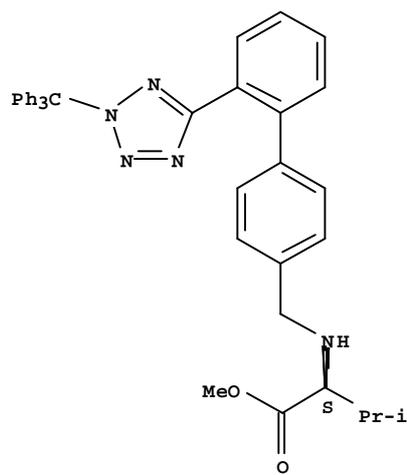
NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3^a Etapa:

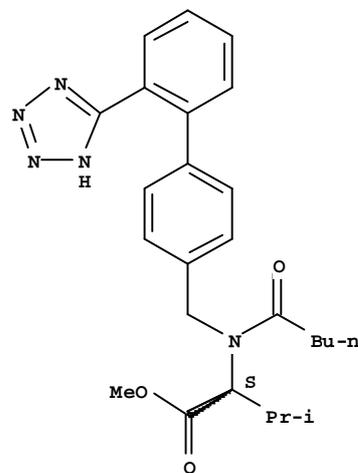
Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester, monohydrobromide (9Cl) – CAS: 852160-37-3

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3



1.1 R:Et₃N, S:CH₂Cl₂, 20 min, rt; rt → -5°C
1.2 S:CH₂Cl₂; 2 h, 0°C; 48 h, rt
1.3 R:PhSO₃H, S:MeOH, rt; 5 h, rt

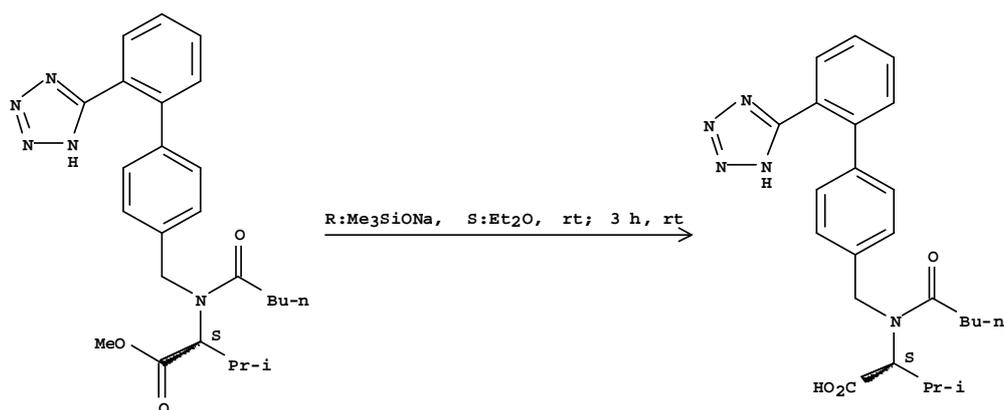


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

4ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 8

Título: A process for preparation of valsartan, useful as antihypertensive agent.

Detentor: Dipharma S.P.A., Italy

Número da Patente: EP 1533305-A1

Ano: 2005

Resumo: The invention relates to a prepn. of valsartan (I) and its intermediates, useful as antihypertensive agent (no biol. data). For instance, I was prepd. via ring-opening of oxazolone deriv. II with a yield of 70% and purity higher than 99.5%.

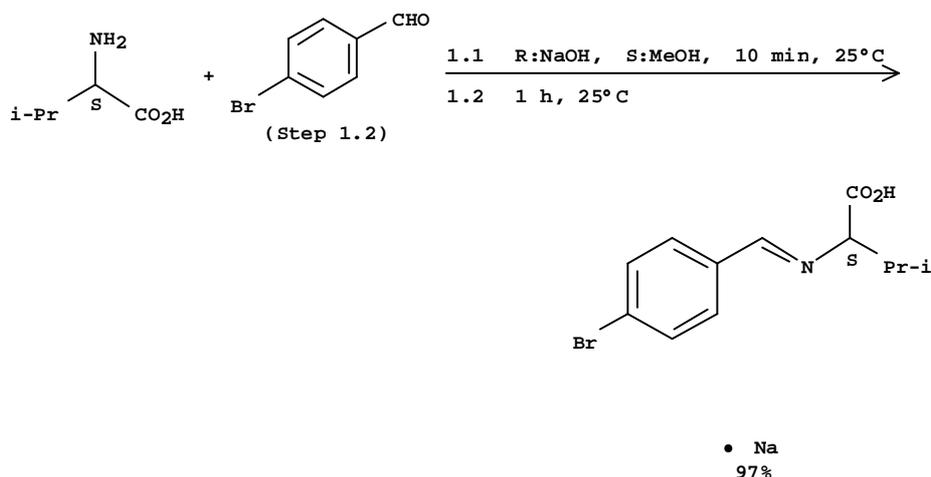
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em quatro etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine – CAS: 72-18-4

Reatante 2: 4-bromo- Benzaldehyde – CAS: 1122-91-4

Produto: L-Valine, N-[(4-bromophenyl)methylene]-, sodium salt (9CI) – CAS: 852212-80-7



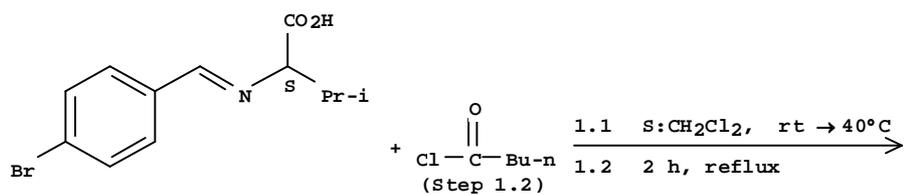
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

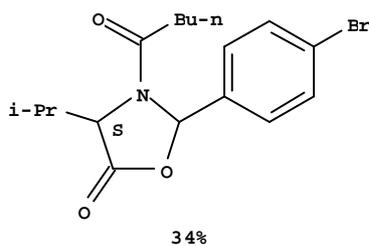
Reatante 1: L-Valine, N-[(4-bromophenyl)methylene]-, sodium salt (9Cl) – CAS: 852212-80-7

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: 2-(4-bromophenyl)-4-(1-methylethyl)-3-(1-oxopentyl)- (4S)-5-Oxazolidinone – CAS: 852212-81-8



• Na



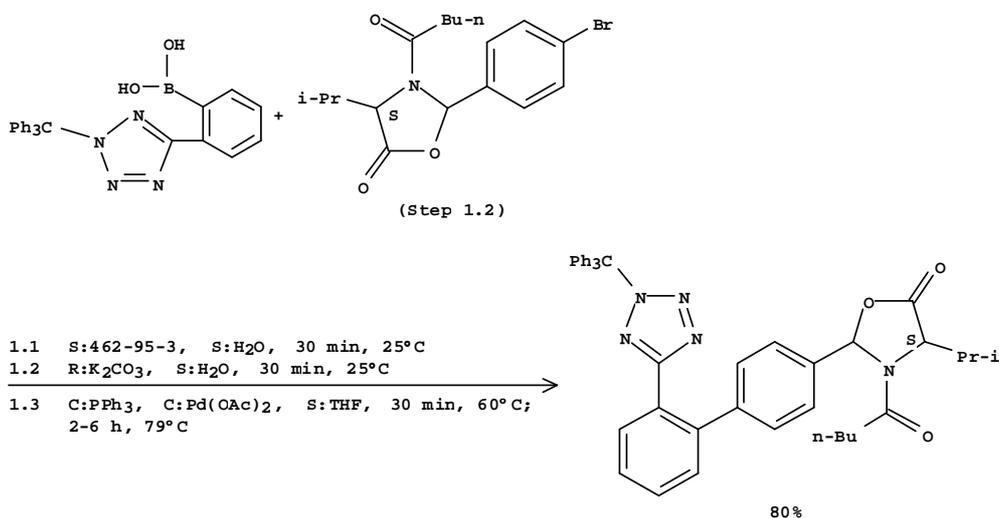
NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: B-[2-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]phenyl]-Boronic acid – CAS: 143722-25-2

Reatante 2: 2-(4-bromophenyl)-4-(1-methylethyl)-3-(1-oxopentyl)- (4S)-5-Oxazolidinone – CAS: 852212-81-8

Produto: (4S)-4-(1-methylethyl)-3-(1-oxopentyl)-2-[2'-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]- 5-Oxazolidinone – CAS: 852212-82-9

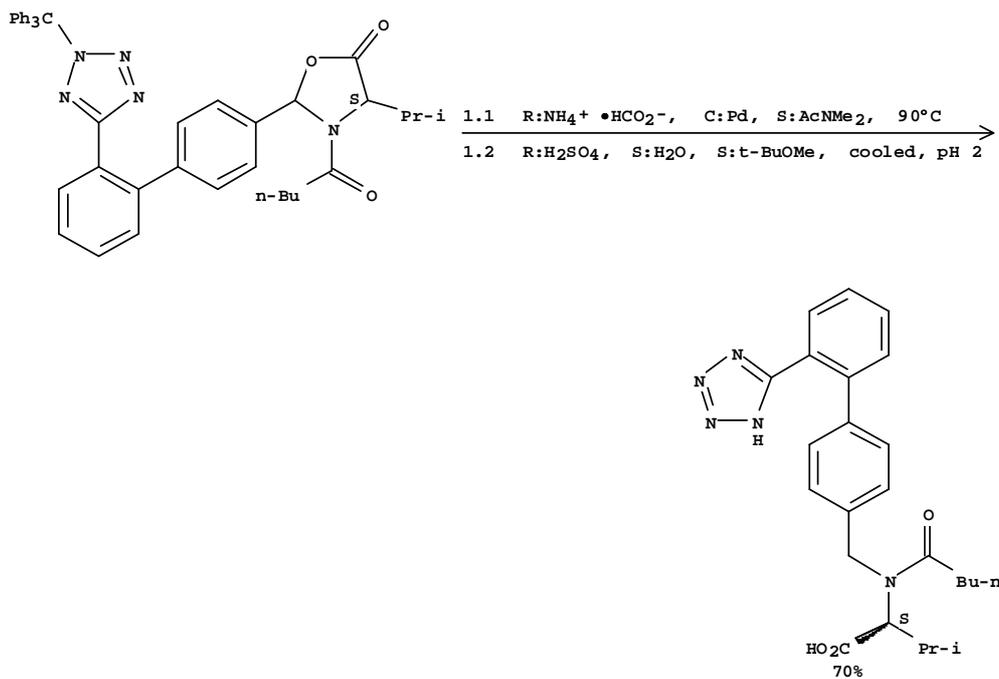


NOTE: catalyst prepd. in situ stage 3,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

4^a Etapa:

Reatante 1: (4S)-4-(1-methylethyl)-3-(1-oxopentyl)-2-[2'-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]-5-Oxazolidinone – CAS: 852212-82-9

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 9

Título: Process for the preparation of valsartan.

Detentor: Vita Científica, S.L., Spain

Número da Patente: WO 2005102987 A1

Ano: 2005

Resumo: The invention relates to a process for the prepn. of valsartan, a medicament useful for the treatment of arterial hypertension or heart failure. Intermediates p-XC₆H₄CH₂N(COBU)CH(Pr-i)CO₂H (X = halo or a sulfonyloxy group) can be prepd. by N-acylation without protection of the carboxylic acid. Thus, treatment of N-(4-iodobenzyl)-N-valeroyl-L-valine (prepn. given) with 2-(1H-tetrazol-5-yl)phenylboronic acid in aq. methanol in the presence of Pd(PPh₃)₄ at reflux for 2 h afforded 88% valsartan.

A patente explicita **três rota de síntese** para a valsartana A primeira rota possui 4 etapas, e a segunda e terceira rota possuem 3 etapas cada. Vale ressaltar que as etapas 2, 3 e 4 da primeira rota são iguais as etapas 2 e 3 da segunda e terceira rotas.

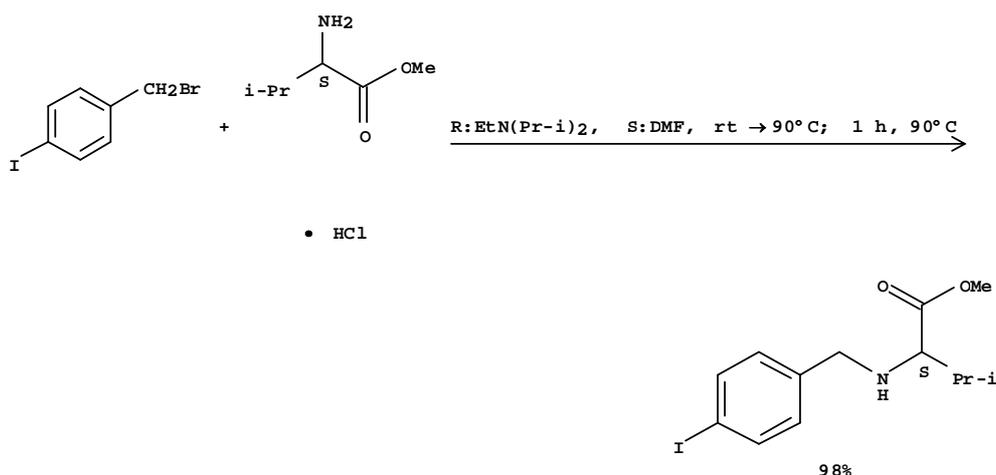
Rota 1 (9.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: 1-(bromomethyl)-4-iodo- Benzene – CAS: 16004-15-2

Reatante 2: L-Valine, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 6306-52-1

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-, methyl Ester – CAS: 867022-54-6

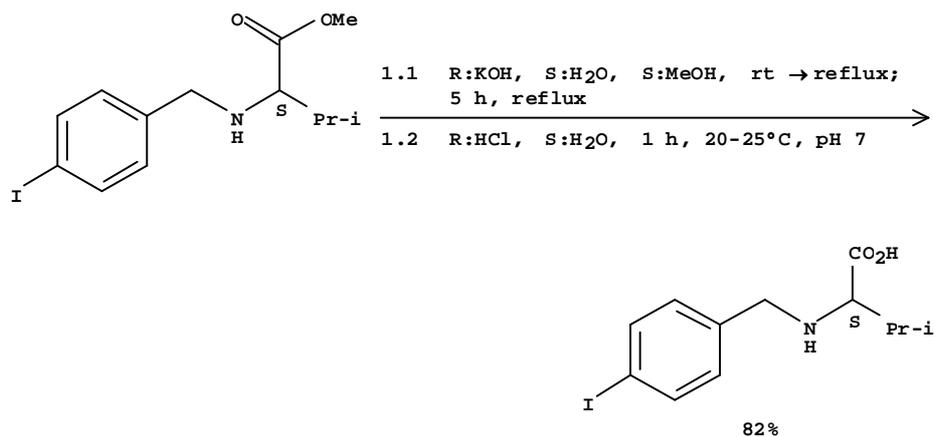


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-, methyl Ester – CAS: 867022-54-6

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]- - CAS: 867022-56-8



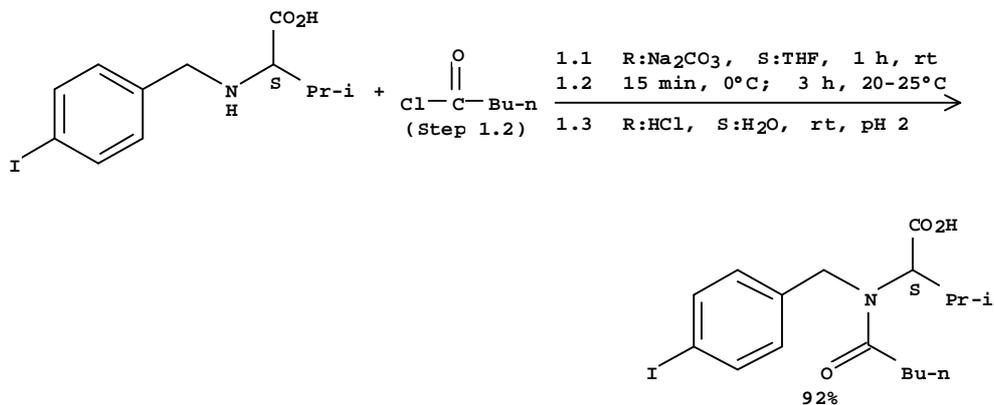
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]- - CAS: 867022-56-8

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl)- CAS: 867022-58-0



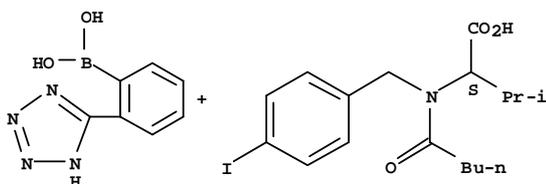
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

4^a Etapa:

Reatante 1: Boronic acid, B-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl] - CAS: 155884-01-8

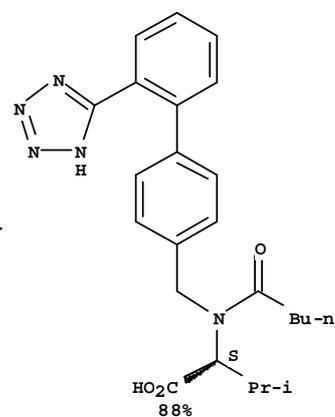
Reatante 2: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl)- CAS: 867022-58-0

Produto: Valsartana



1.1 R:NaOH, C:Pd(PPh₃)₄, S:H₂O, S:MeOH, 5 min, rt;
2 h, reflux

1.2 R:HCl, S:H₂O, S:AcOEt, 20-25°C, pH 1-2



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

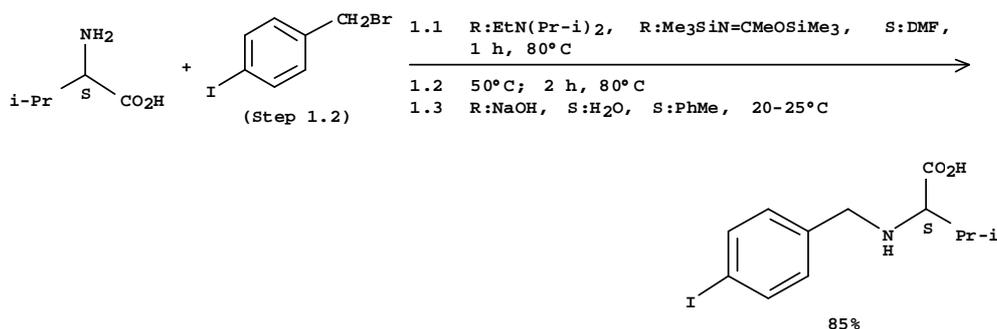
Rota 2 (9.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine – CAS: 72-18-4

Reatante 2: Benzene, 1-(bromomethyl)-4-iodo – CAS: 16004-15-2

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl] – CAS: 867022-56-8



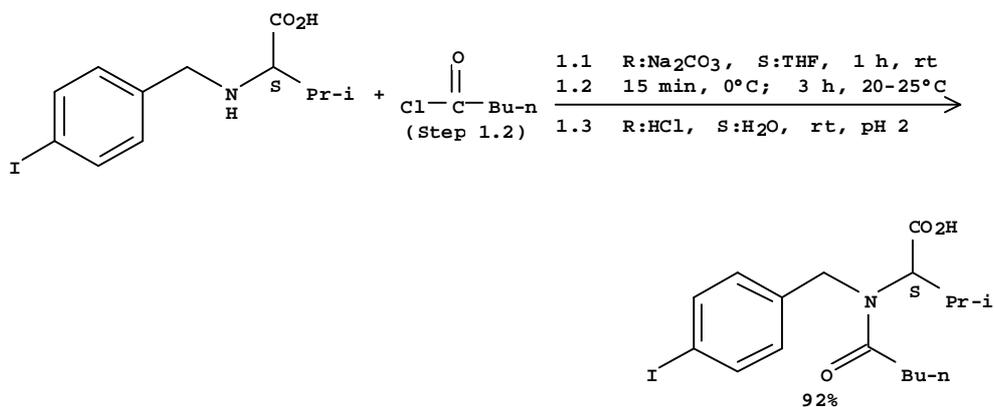
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]- - CAS: 867022-56-8

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl)- CAS: 867022-58-0



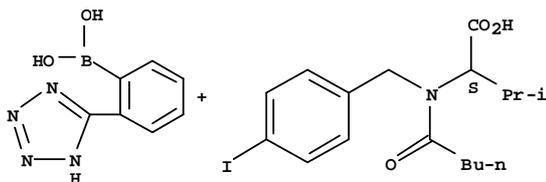
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: Boronic acid, B-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl] - CAS: 155884-01-8

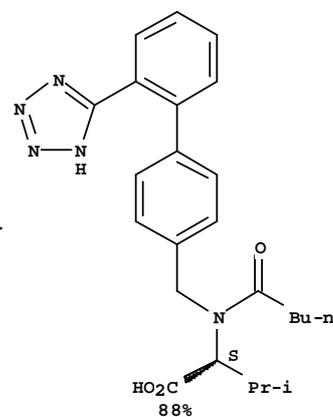
Reatante 2: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl)- CAS: 867022-58-0

Produto: Valsartana



1.1 R:NaOH, C:Pd(PPh₃)₄, S:H₂O, S:MeOH, 5 min, rt;
2 h, reflux

1.2 R:HCl, S:H₂O, S:AcOEt, 20-25°C, pH 1-2



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

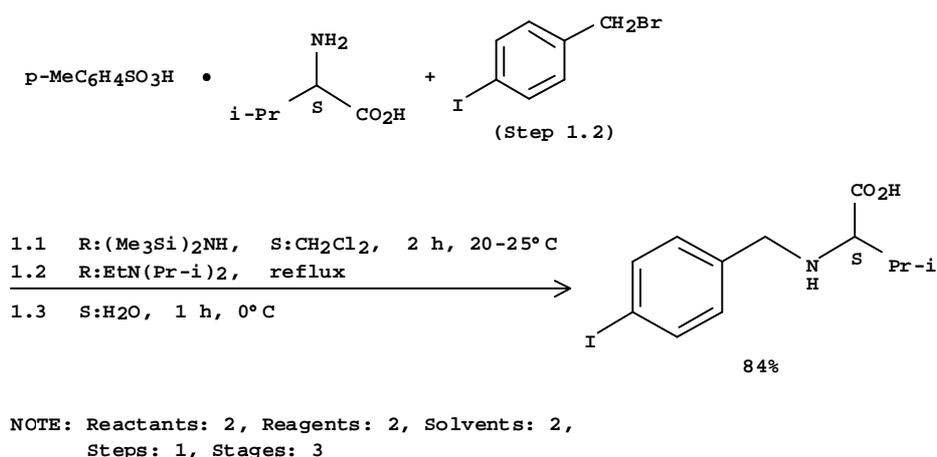
Rota 3 (9.3)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, 4-methylbenzenesulfonate (1:1) – CAS: 5042-69-3

Reatante 2: Benzene, 1-(bromomethyl)-4-iodo – CAS: 16004-15-2

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]- - CAS: 867022-56-8

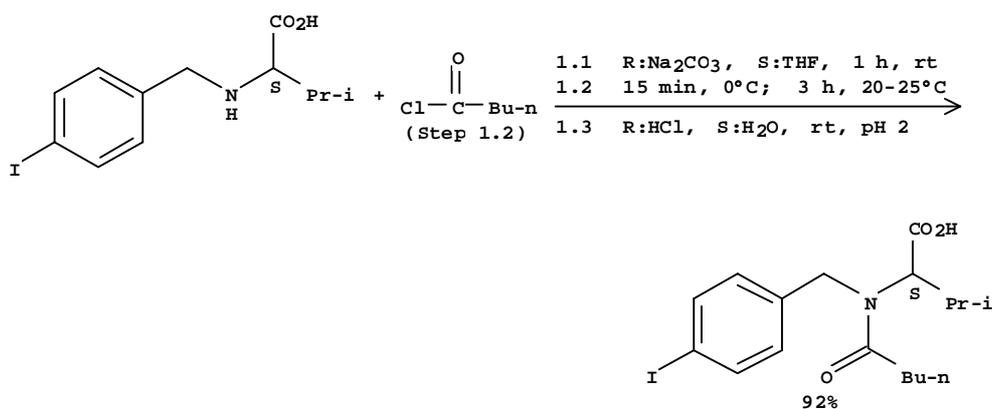


2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]- - CAS: 867022-56-8

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl)- CAS: 867022-58-0



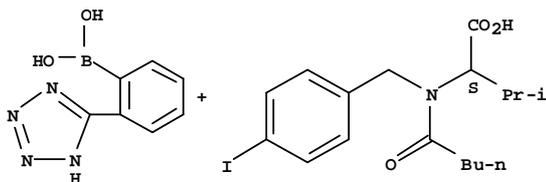
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: Boronic acid, B-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl] - CAS: 155884-01-8

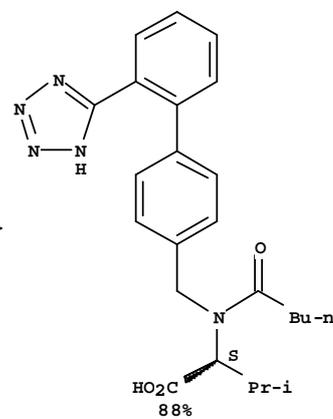
Reatante 2: L-Valine, N-[(4-iodophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl)- CAS: 867022-58-0

Produto: Valsartana



1.1 R:NaOH, C: Pd(PPh₃)₄, S:H₂O, S:MeOH, 5 min, rt;
2 h, reflux

1.2 R:HCl, S:H₂O, S:AcOEt, 20-25°C, pH 1-2



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 10

Título: Process for preparation of pure valsartan and its barium salt.

Detentor: Ranbaxy Laboratories Limited, India

Número da Patente: WO 2005049587 A1

Ano: 2005

Resumo: A process for the prepn. of pure valsartan, an angiotensin II antagonist, comprises dissolving crude valsartan in an inert solvent, adding an org. or inorg. base to the mixt. to form a salt of valsartan, isolating the salt of valsartan in a solid state, and converting the salt of valsartan into pure valsartan. Valsartan barium salt obtained by this method was characterized by X-ray diffraction.

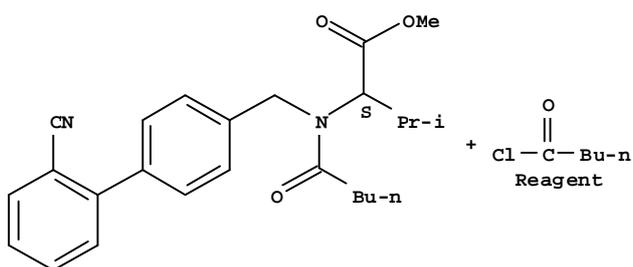
A patente explicita **duas rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas cada.

Rota 1 (10.1)

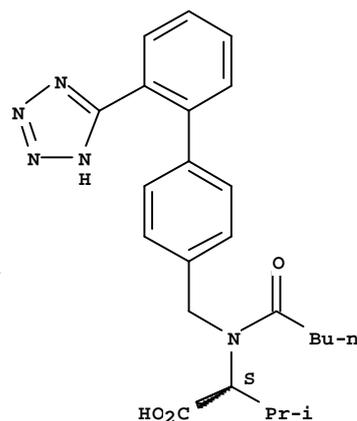
1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 137863-90-2

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, barium salt (2:1) (9Cl) – CAS: 852178-29-1



- 1.1 R:EtN(Pr-i)₂, S:CH₂Cl₂, 1 h, 0-5° C
 - 1.2 R:NaN₃, R:Bu₃SnCl, C:Bu₄N⁺ • Br⁻, S:PhMe, 30 h, reflux; cooled
 - 1.3 R:AcOH, S:H₂O, 1 h
-
- 1.4 R:NH₃, S:H₂O, pH 6.5
 - 1.5 R:NaOH, S:H₂O, 12 h, rt
 - 1.6 R:HCl, S:H₂O, rt, pH 2-2.1
 - 1.7 R:Ba(OH)₂, S:H₂O, S:EtOH, 1 h, rt



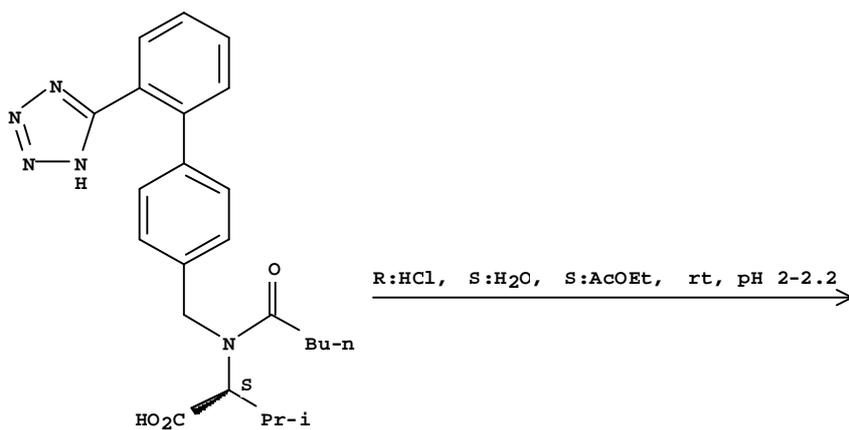
• 1/2 Ba

NOTE: industrial manufacture,
Reactants: 1, Reagents: 9, Catalysts: 1, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 7

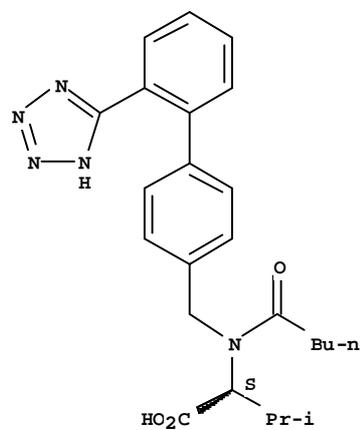
2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, barium salt (2:1) (9Cl) – CAS: 852178-29-1

Produto: Valsartana



• 1/2 Ba



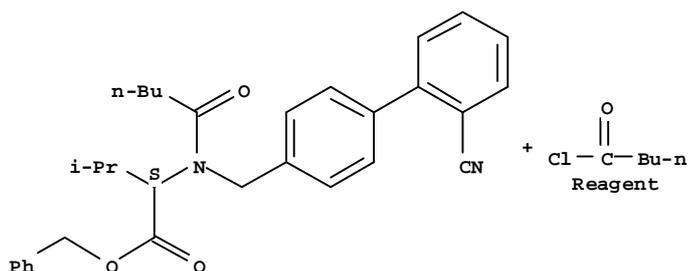
NOTE: industrial manufacture,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (10.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, phenylmethyl ester – CAS: 137864-22-3

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, barium salt (2:1) (9Cl) – CAS: 852178-29-1



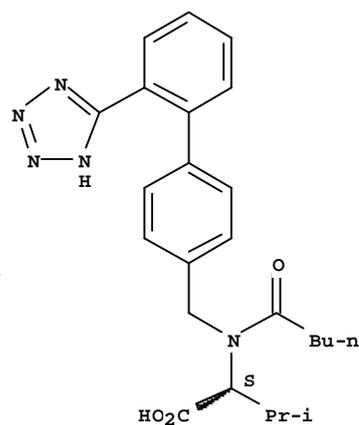
1.1 R:EtN(Pr-i)₂, S:CH₂Cl₂, 4 h, 0-5° C

1.2 R:NaN₃, R:Bu₃SnCl, C:Bu₄N⁺ • Br⁻, S:PhMe, 30 h, reflux; cooled

1.3 R:AcOH, S:H₂O, 1 h

1.4 R:H₂, C: Pd, S: MeOH, rt

1.5 R:Ba(OH)₂, S:H₂O, S: EtOH, 1 h, rt



• 1/2 Ba

NOTE: industrial manufacture,

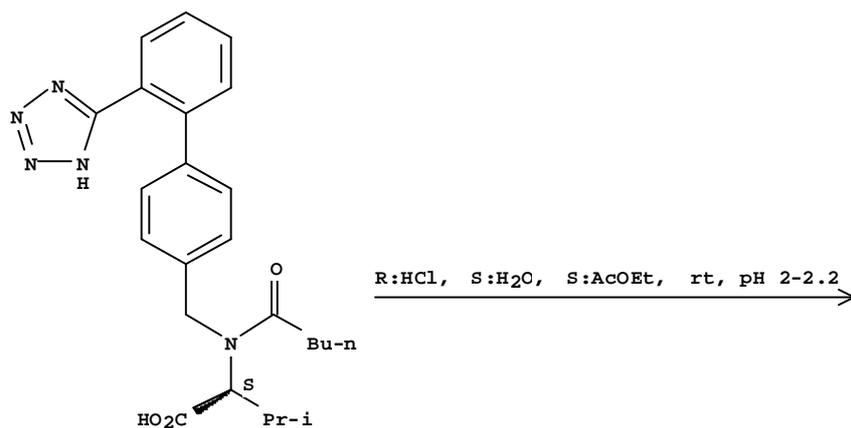
Reactants: 1, Reagents: 7, Catalysts: 2, Solvents: 5,

Steps: 1, Stages: 5

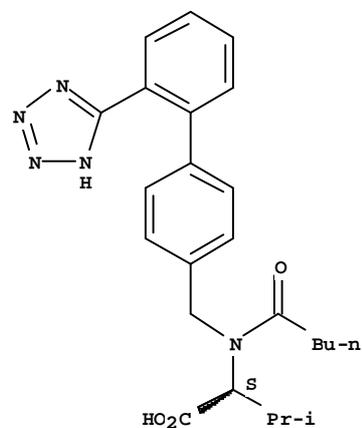
2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, barium salt (2:1) (9Cl) – CAS: 852178-29-1

Produto: Valsartana



• 1/2 Ba



NOTE: industrial manufacture,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 11

Título: Preparation of phenylboronic acid intermediates in the synthesis of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist.

Detentor: Enantia, S. L., Spain

Número da Patente: WO 2006067216 A2

Ano: 2006

Resumo: The invention relates to new substituted N-(borylphenylmethyl)valine derivs. p-Y1Y2BC6H4CH2NR2CHR1CHMe2 [Y1, Y2 are independently hydroxy, alkoxy, or (un)substituted phenoxy; or Y1 and Y2 combine to form o-phenylenedioxy or (un)substituted alkylendioxy; R1 is a group which may be converted into a carboxy group; R2 is H or pentanoyl] which are intermediates in the synthesis of valsartan. The process involves reaction of the N-(borylphenylmethyl)valine derivs. with a (halophenyl)tetrazole compd. and is particularly advantageous because it avoids the use of azide derivs. and expensive biphenyl intermediates. Thus, Me N-[[4-(5,5-dimethyl[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-pentanoyl-L-valinate (prepn. given) was treated with 5-(2-bromophenyl)-1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazole and the product treated with 1 M HCl in MeOH and then 10% NaOH to afford valsartan [N-pentanoyl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine]

A patente explicita **duas rota de síntese** para a valsartana. Tanto a primeira quanto a segunda rota possuem 5 etapas cada.

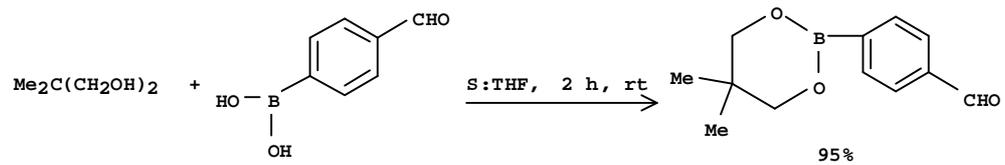
Rota 1 (11.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Boronic acid, B-(4-formylphenyl) – CAS: 87199-17-5

Reatante 2: 1,3-Propanediol, 2,2-dimethyl – CAS: 126-30-7

Produto: Benzaldehyde, 4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) – CAS: 128376-65-8



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

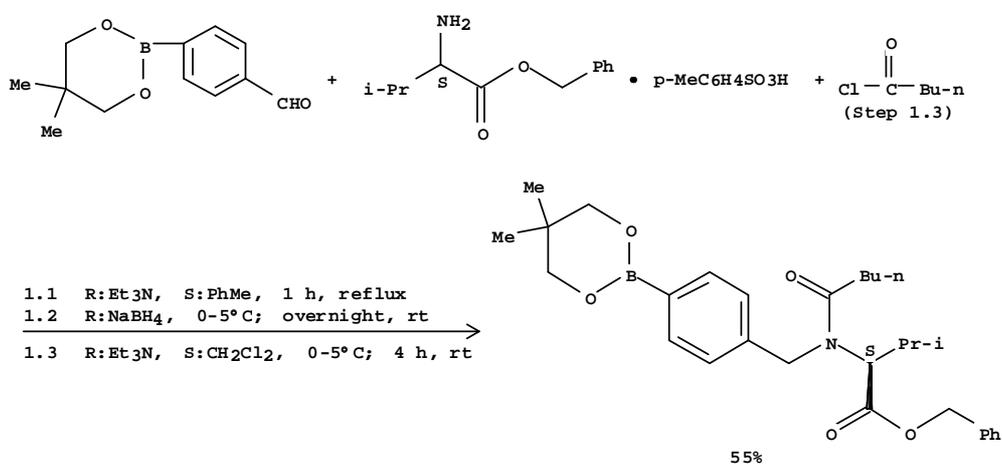
2ª Etapa:

Reatante 1: Benzaldehyde, 4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) – CAS: 128376-65-8

Reatante 2: L-Valine, phenylmethyl ester 4-methylbenzenesulfonate (1:1) – CAS: 16652-76-9

Reatante 3: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl)-, phenylmethyl Ester – CAS: 894793-37-4



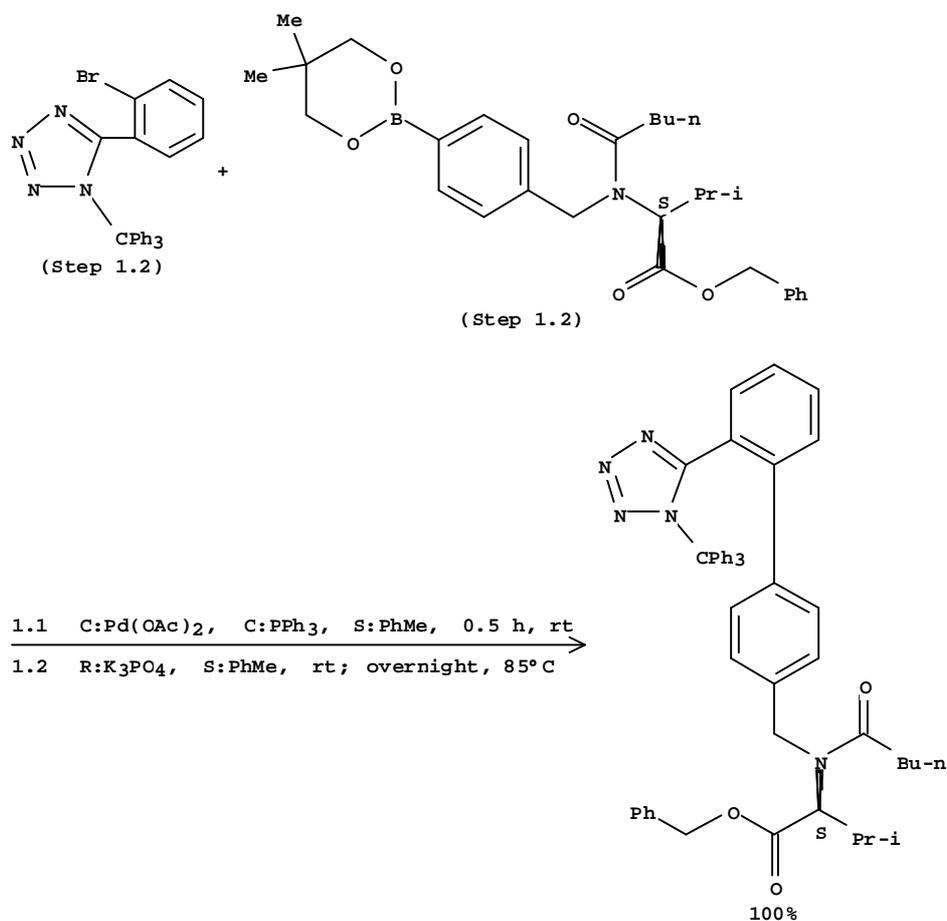
NOTE: Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3^a Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-(2-bromophenyl)-1-(triphenylmethyl) – CAS: 143945-72-6

Reatante 2: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl)-, phenylmethyl Ester – CAS: 894793-37-4

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-44-9

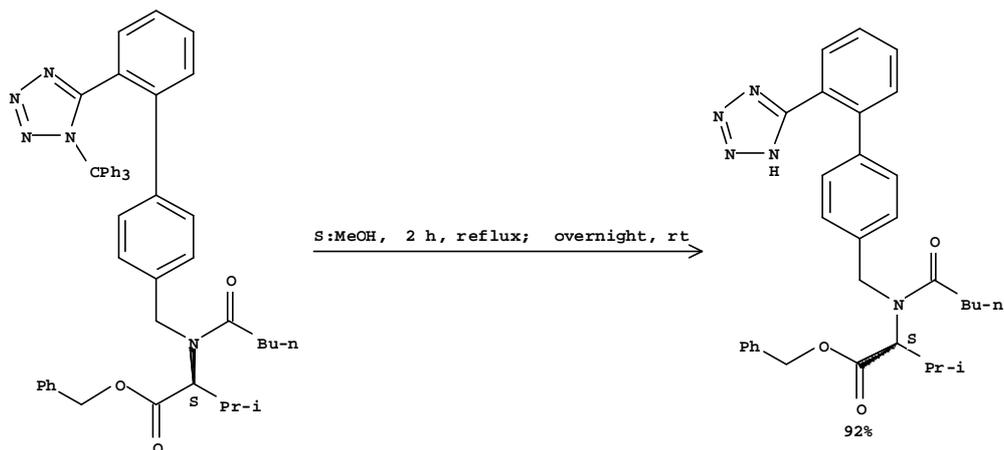


NOTE: optimization study,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

4^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-44-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137863-20-8

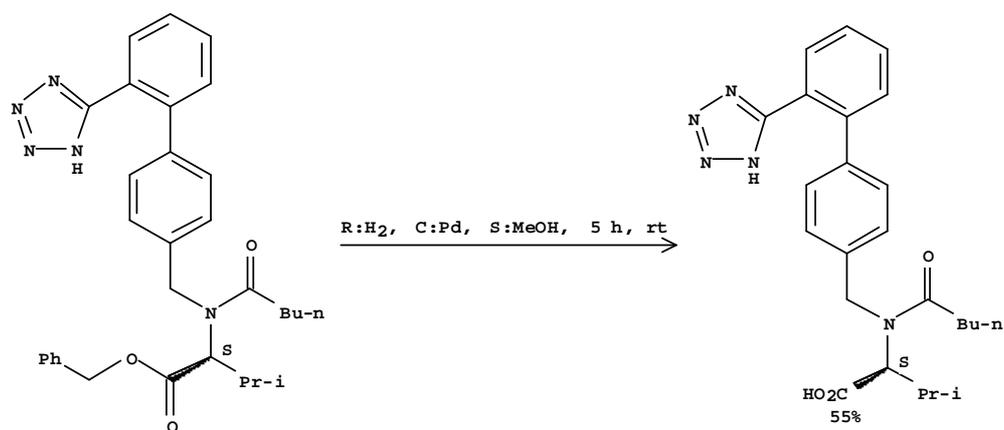


NOTE: Reactants: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137863-20-8

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

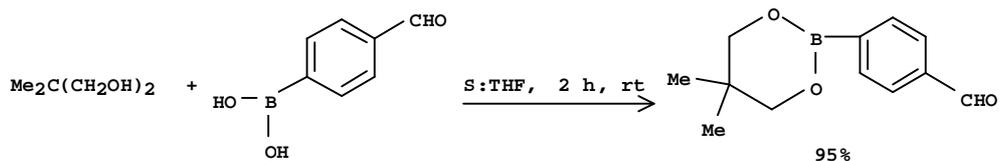
Rota 2 (11.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: 1,3-Propanediol, 2,2-dimethyl – CAS: 126-30-7

Reatante 2: Boronic acid, B-(4-formylphenyl) – CAS: 87199-17-5

Produto: Benzaldehyde, 4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) – CAS: 128376-65-8



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

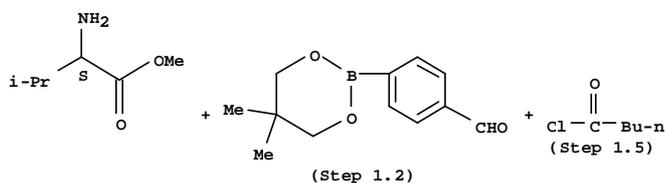
2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 6306-52-1

Reatante 2: Benzaldehyde, 4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl) – CAS: 128376-65-8

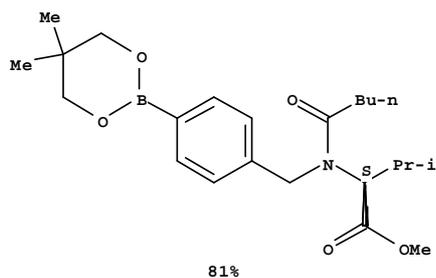
Reatante 3: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl ester – CAS: 894793-35-2



• HCl

- 1.1 R:Et₃N, R:MgSO₄, S:THF, 0.25 h, rt
1.2 rt; 24 h, rt
1.3 R:NaBH₄, S:MeOH, 1 h, rt; 3 h, rt; rt → 0°C
1.4 S:H₂O
1.5 R:Et₃N, S:CH₂Cl₂, 0-5°C; 17 h, rt; 2 h



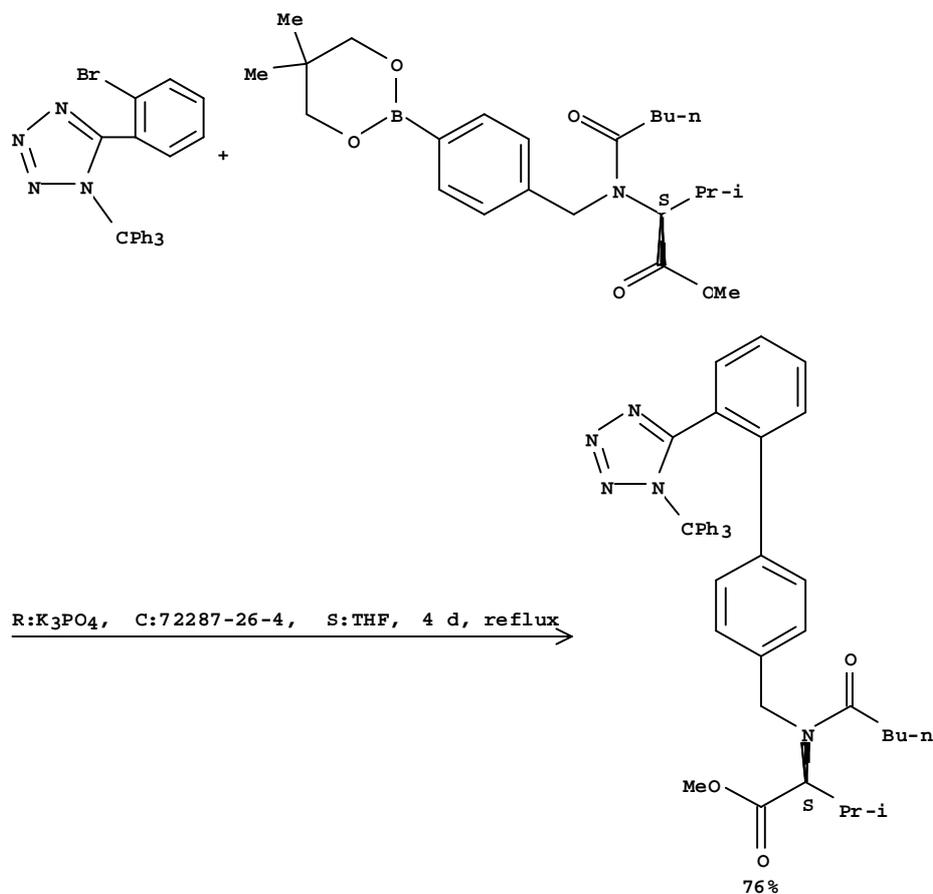
NOTE: Reactants: 3, Reagents: 3, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 5

3^a Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-(2-bromophenyl)-1-(triphenylmethyl) – CAS: 143945-72-6

Reatante 2: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 894793-35-2

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

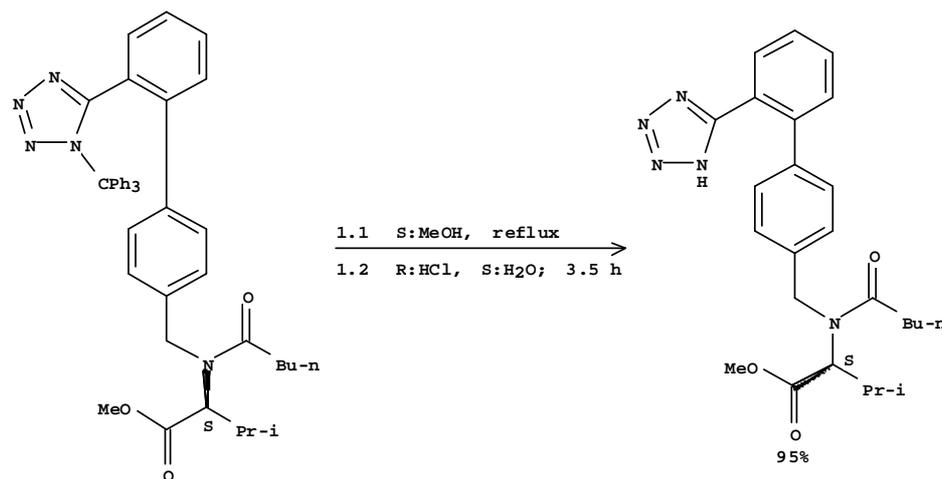


NOTE: optimization study,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

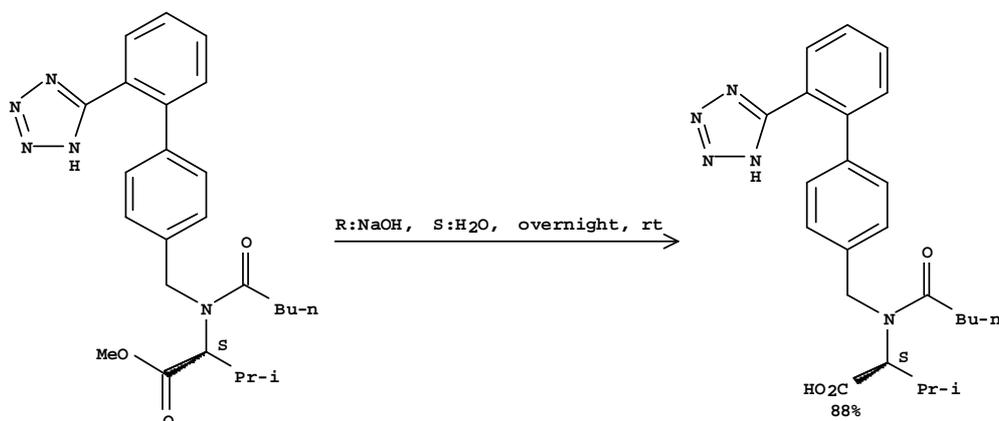


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

5^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 12

Título: Process for preparing valsartan

Detentor: Padi, Pratap Reddy; Bollikonda, Satya Narayana; Jasty, Ananda Mohan; Yasareni, Suma Latha; Parmar, Vishal Dayaram, India

Número da Patente: US 2006149079 A1

Ano: 2006

Resumo: A process for prepg. valsartan comprises N-acylation of N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-L-valine Me ester or a salt with valeryl chloride in the presence of an inorg. base, followed by reaction with a tetrazole-forming reagent, e.g., Bu₃SnN₃, and hydrolysis. Valsartan (a hypertensive agent) obtained by this method was recrystd. to afford a product having purity 99.86%.

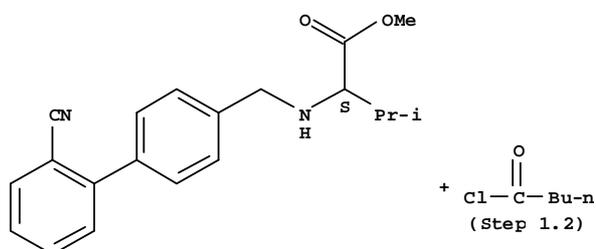
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

1ª Etapa:

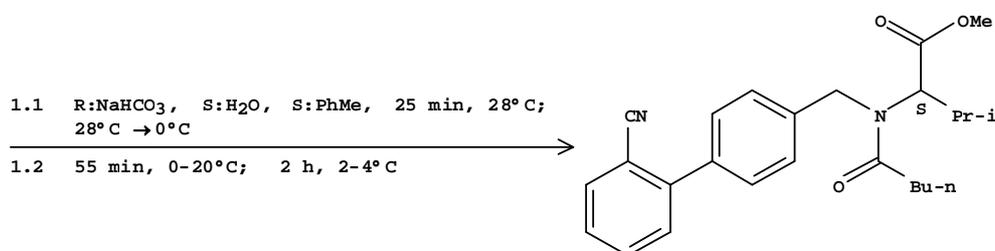
Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 482577-59-3

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl ester – CAS: 137863-90-2



• HCl

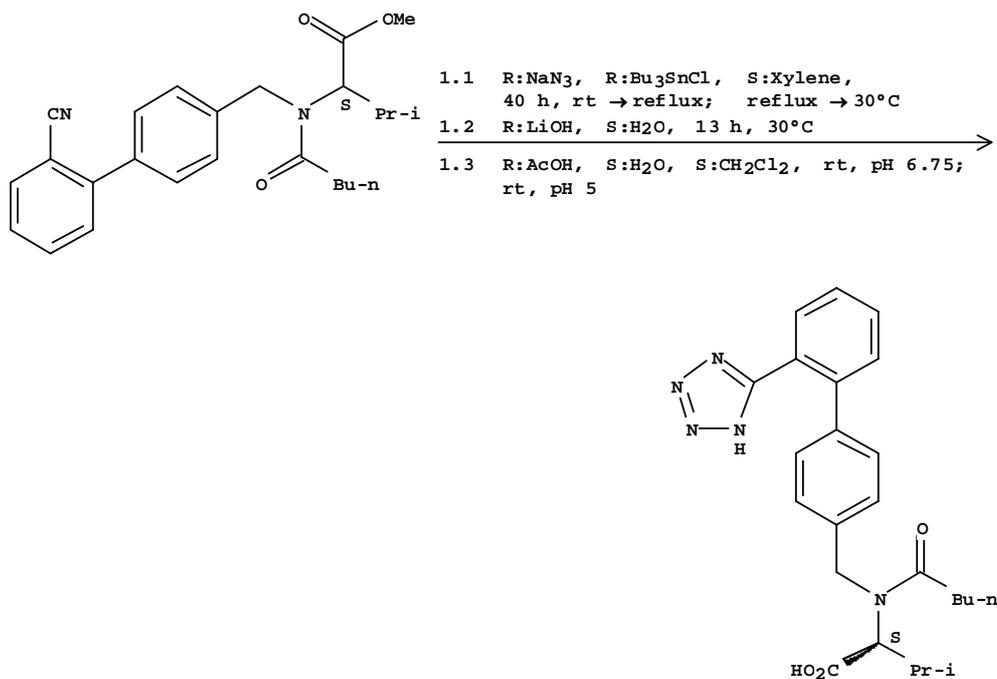


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl ester – CAS: 137863-90-2

Produto: Valsartana



NOTE: alternate preparation also described,
Reactants: 1, Reagents: 4, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 13

Título: Process for the preparation of valsartan and its intermediates.

Detentor: Ipca Laboratories Ltd., India

Número da Patente: EP 1714963 A1

Ano: 2006

Resumo: A process for prepg. valsartan comprises: purifying intermediate benzyl valsartan by crystg. the benzyl valsartan of lower purity from a first solvent which is a ternary mixt. comprising a hydrophilic solvent, a non-polar protic solvent, and water; recovering benzyl valsartan from the ternary mixt. followed by crystg. benzyl valsartan from a second solvent comprising a non-polar aprotic solvent or polar aprotic solvent or their mixt.; recovering benzyl valsartan substantially free of organotin impurity; and converting said benzyl valsartan by catalytic hydrogenolysis (e.g., using H₂ and Pd/C) into valsartan.

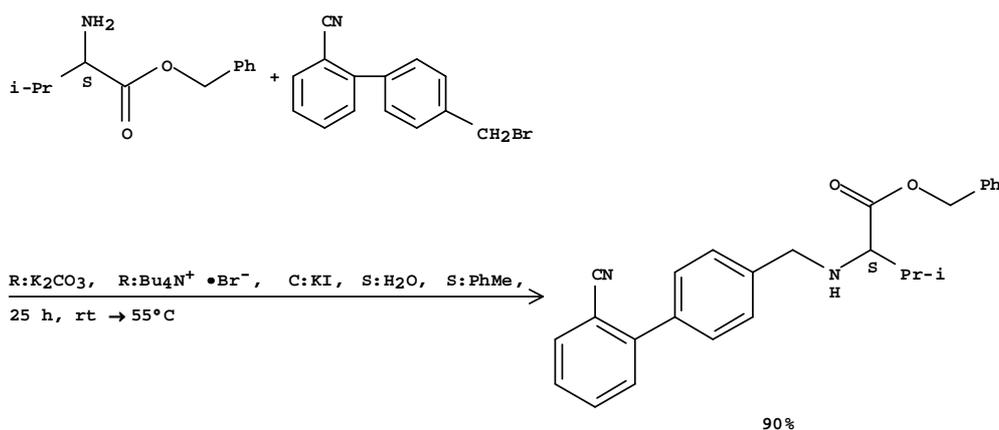
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, phenylmethyl Ester – CAS: 21760-98-5

Reatante 2: [1,1'-Biphenyl]-2-carbonitrile, 4'-(bromomethyl) – CAS: 114772-54-2

Produto: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-23-4



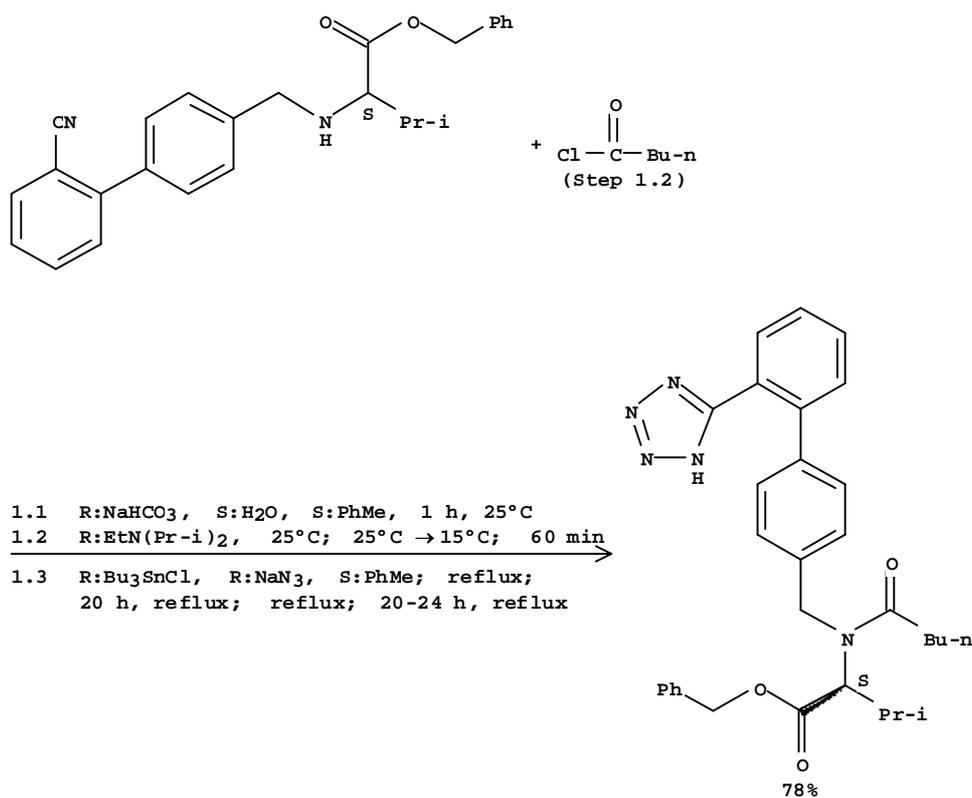
NOTE: Optimized on solvent and reagent, optimization study,
Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, phenylmethyl Ester
– CAS: 137864-23-4

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137863-20-8

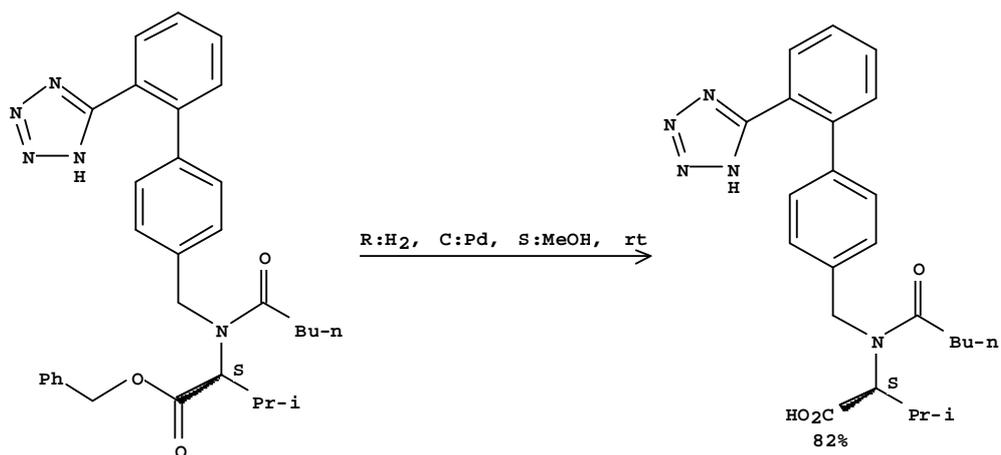


NOTE: Extensive purification, workup,
Reactants: 2, Reagents: 4, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137863-20-8

Produto: Valsartana



NOTE: Alternative preparations shown, workup,
Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 14

Título: Process for preparing valsartan.

Detentor: Alembic Limited, India

Número da Patente: US 2006258878 A1

Ano: 2006

Resumo: The invention relates to org. acid salts of N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valine esters, which are useful intermediates for the prepn. of valsartan, i.e., N-valeroyl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine. Thus, treatment of 4-(bromomethyl)-2'-cyanobiphenyl (100 g) in acetonitrile with anhyd. K₂CO₃, KI, and L-valine Me ester at 40-45 °C for 3-4 h, and following workup, a soln. of oxalic acid in water afforded N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valine Me ester oxalate salt. The salt was treated with valeroyl chloride in o-xylene in the presence of K₂CO₃ and then with NaN₃ in the presence of Bu₃SnCl to afford 40-50 g valsartan.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

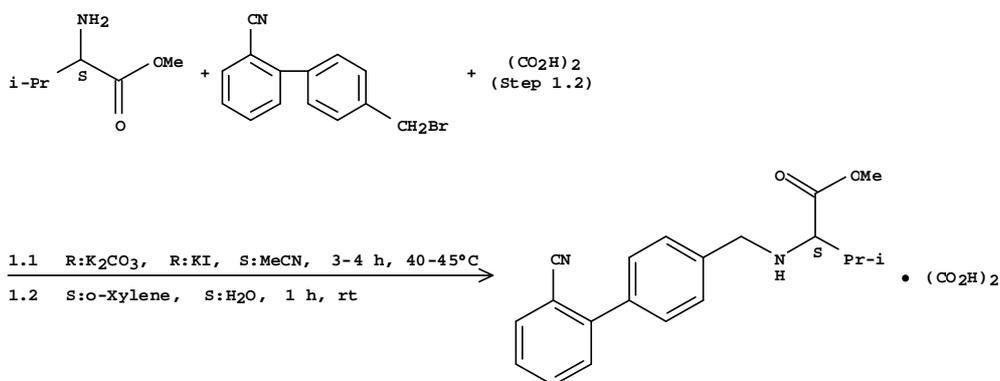
1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl ester – CAS: 4070-48-8

Reatante 2: [1,1'-Biphenyl]-2-carbonitrile, 4'-(bromomethyl) – CAS: 114772-54-2

Reatante 3: Ethanedioic acid – CAS: 144-62-7

Produto: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, ethanedioate (9Cl) – CAS: 914092-50-5



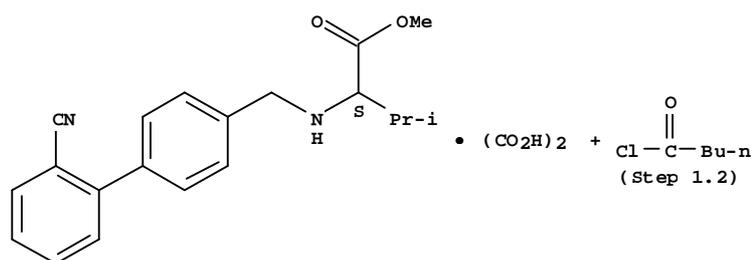
NOTE: Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, ethanedioate (9CI) – CAS: 914092-50-5

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: valsartana



1.1 R:K₂CO₃, S:o-Xylene, S:H₂O, rt → 5°C

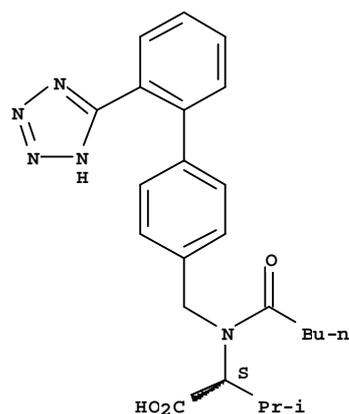
1.2 1-1.5 h, 0-5°C; 1.5-2 h, 0-5°C

1.3 R:Bu₃SnH, R:NaN₃, 20-25 h, reflux;

reflux → rt

1.4 R:NaOH, S:H₂O, 20-25 h, rt

1.5 R:AcOH, S:H₂O, S:CH₂Cl₂, 30 min, rt, pH 3-4



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 5, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 5

Patente 15

Título: Process for preparation of valsartan with high optical purity.

Detentor: Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 1844110 A

Ano: 2006

Resumo: This invention provides a process for the prepn. of valsartan, which comprises reacting protected (4'-bromomethyl-2-tetrazolyl)biphenyls with L-valine esters or salts followed by deprotection and acylation with pentanoyl chloride to give the title compd. For example, 4'-bromomethyl-2-(N-trityltetrazol-5-yl)biphenyl was reacted with L-valine Me ester, followed by deprotection to give N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine. The intermediate obtained in the previous step was reacted with pentanoyl chloride in 1,2-dimethoxyethane in the presence of methanol and pyridine to give valsartan with 99.8% e.e.% in moderate yield.

A patente explicita **duas rota de síntese** para a valsartana. Ambas as rotas possuem três etapas, e se diferem apenas na primeira etapa

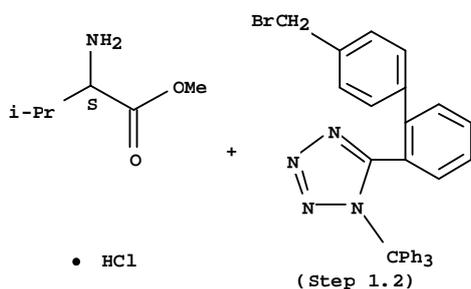
Rota 1 (15.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 6306-52-1

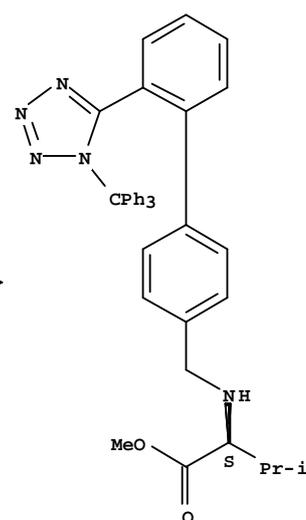
Reatante 2: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6



1.1 R:EtN(Pr-i)₂, S:CH₂Cl₂, rt → -10°C; -10 - 0°C;
0.5 h, -10 - 0°C

1.2 S:CH₂Cl₂, -10 - 0°C; 4-5 h, 0-10°C

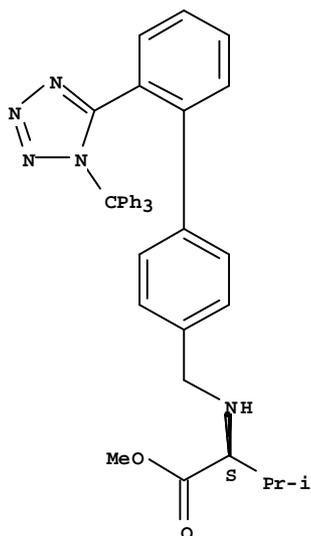


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

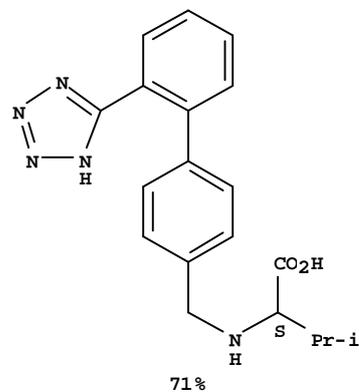
2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6

Produto: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 676129-92-3



- 1.1 R:HCl, S:H₂O, S:(CH₂OMe)₂, rt; rt → 80°C;
0.5 h, 80°C; 80°C → rt
- 1.2 R:HCl, S:H₂O, rt → 80°C; 24 h, 80°C; cooled
- 1.3 R:NaOH, S:H₂O, 30°C, pH 6.9-7.0
- 1.4 R:HCl, S:H₂O, pH 2-3



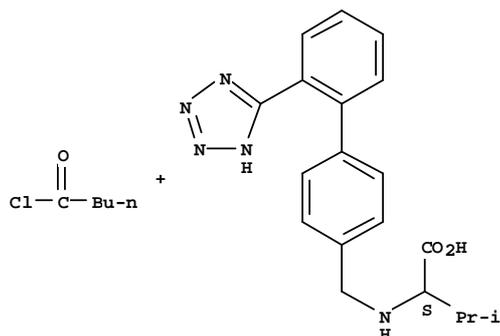
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

3ª Etapa:

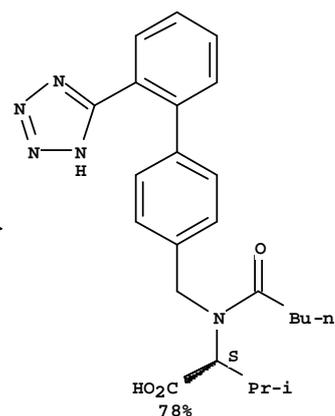
Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 676129-92-3

Produto: Valsartana



- 1.1 R:MeOH, S:(CH₂OMe)₂, rt → -10°C; -10°C;
1 h, -10°C
1.2 R:C₅H₅N, S:MeOH, -10°C, < pH 3.5; -10°C → 0°C;
5 h, 0-5°C
1.3 S:MeOH, 30 min, 0-5°C
1.4 R:NaOH, S:H₂O, pH 7.0
1.5 R:HCl, S:H₂O, S:AcOEt, pH 2



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 4, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 5

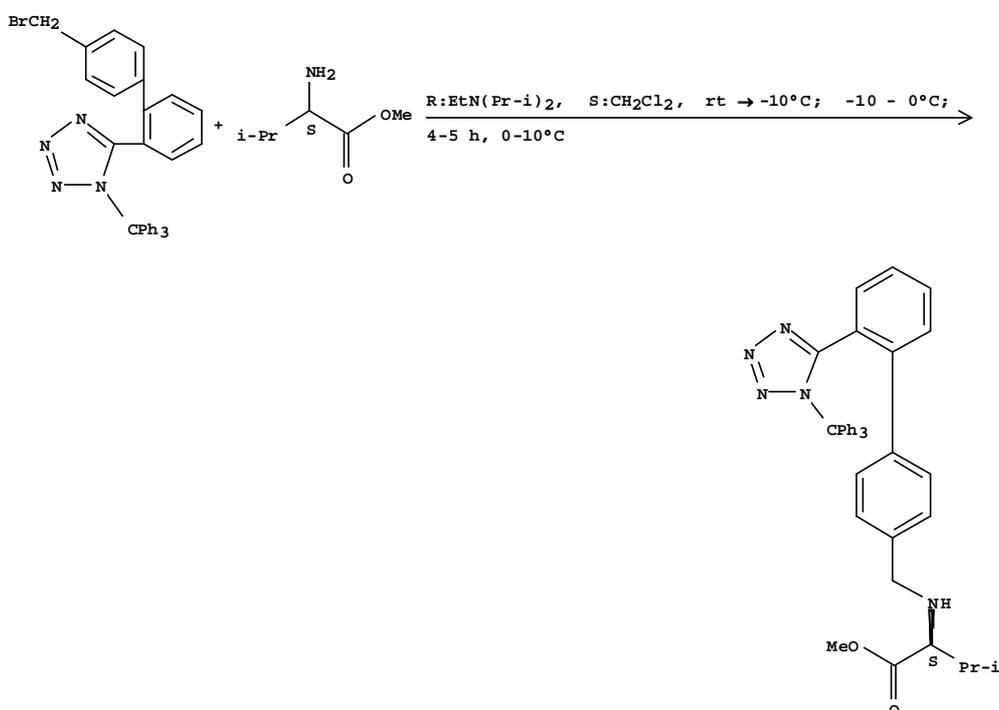
Rota 2 (15.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, methyl ester – CAS: 4070-48-8

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6

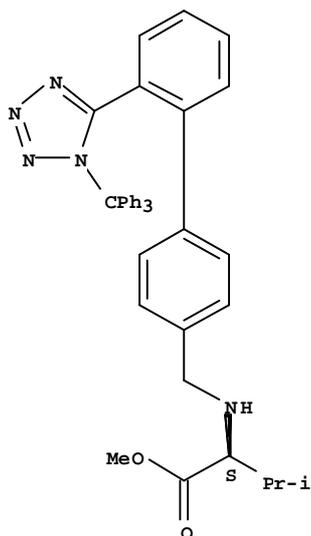


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

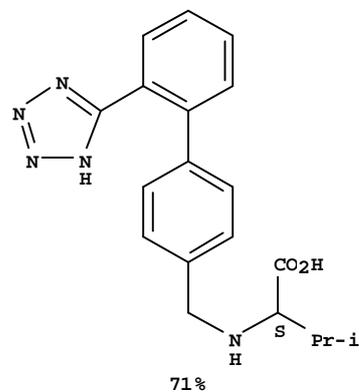
2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6

Produto: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 676129-92-3



- 1.1 R:HCl, S:H₂O, S:(CH₂OMe)₂, rt; rt → 80°C;
0.5 h, 80°C; 80°C → rt
1.2 R:HCl, S:H₂O, rt → 80°C; 24 h, 80°C; cooled
1.3 R:NaOH, S:H₂O, 30°C, pH 6.9-7.0
1.4 R:HCl, S:H₂O, pH 2-3



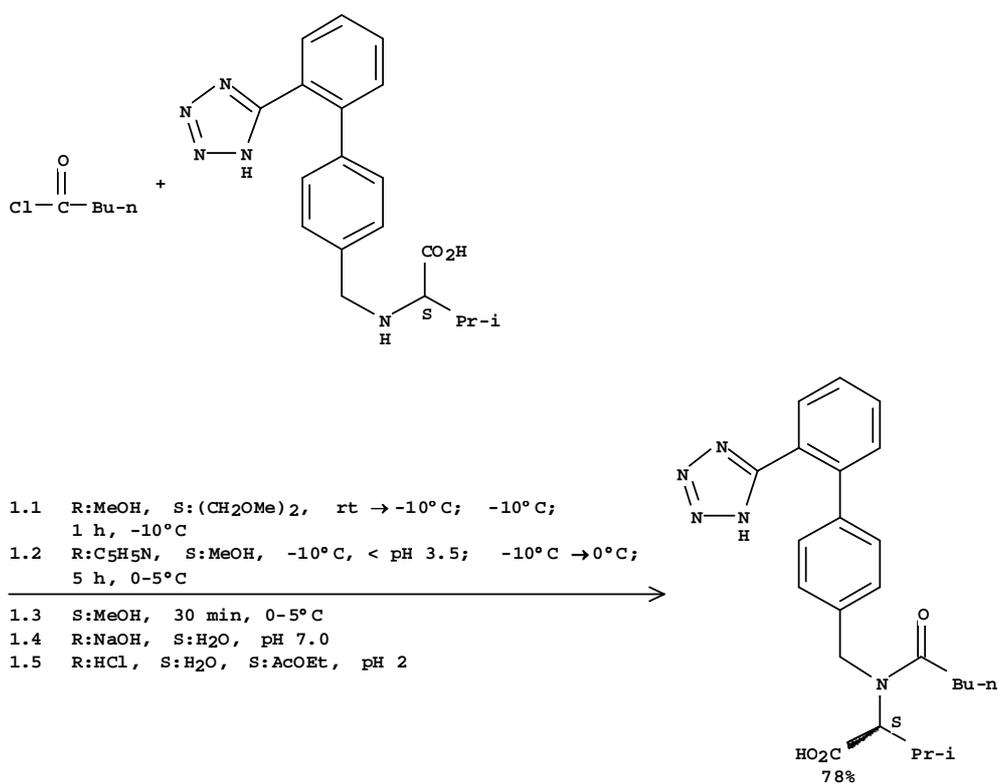
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

3ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 676129-92-3

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 4, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 5

Patente 16

Título: A process for the synthesis of valsartan.

Detentor: Krka, D.D., Novo Mesto, Slovenia

Número da Patente: EP 1661891 A1

Ano: 2006

Resumo: The invention relates to an improved process for prepg. valsartan or its pharmaceutically-acceptable salts which involves reaction of N-(triphenylmethyl)-5-[4'-(bromomethyl)biphenyl-2-yl]tetrazole or a salt with valine or an ester or a salt in a solvent (methylene chloride, chloroform, Bu chloride, iso-Pr acetate, tert-Bu Me ether), followed by N-acylation with valeroyl chloride and deprotection. Valsartan was obtained in .apprx.94% yield by using CH₂Cl₂ in the first reaction and THF contg. pyridine in the acylation reaction.

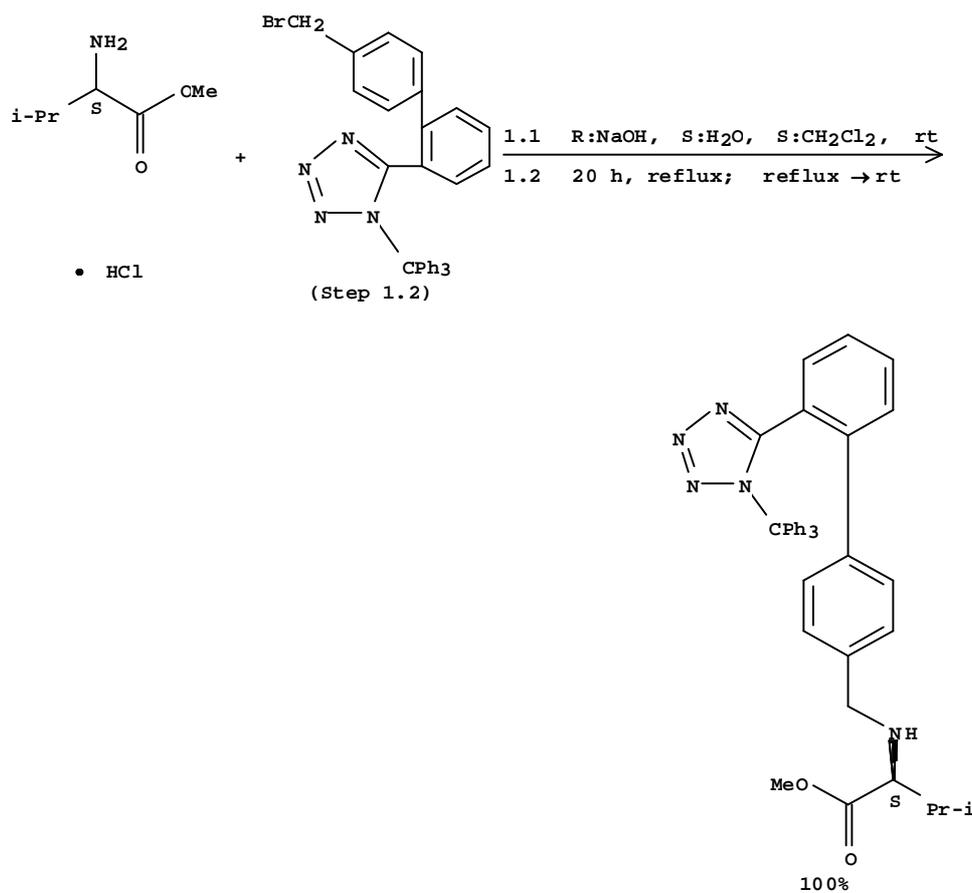
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 6306-52-1

Reatante 2: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6



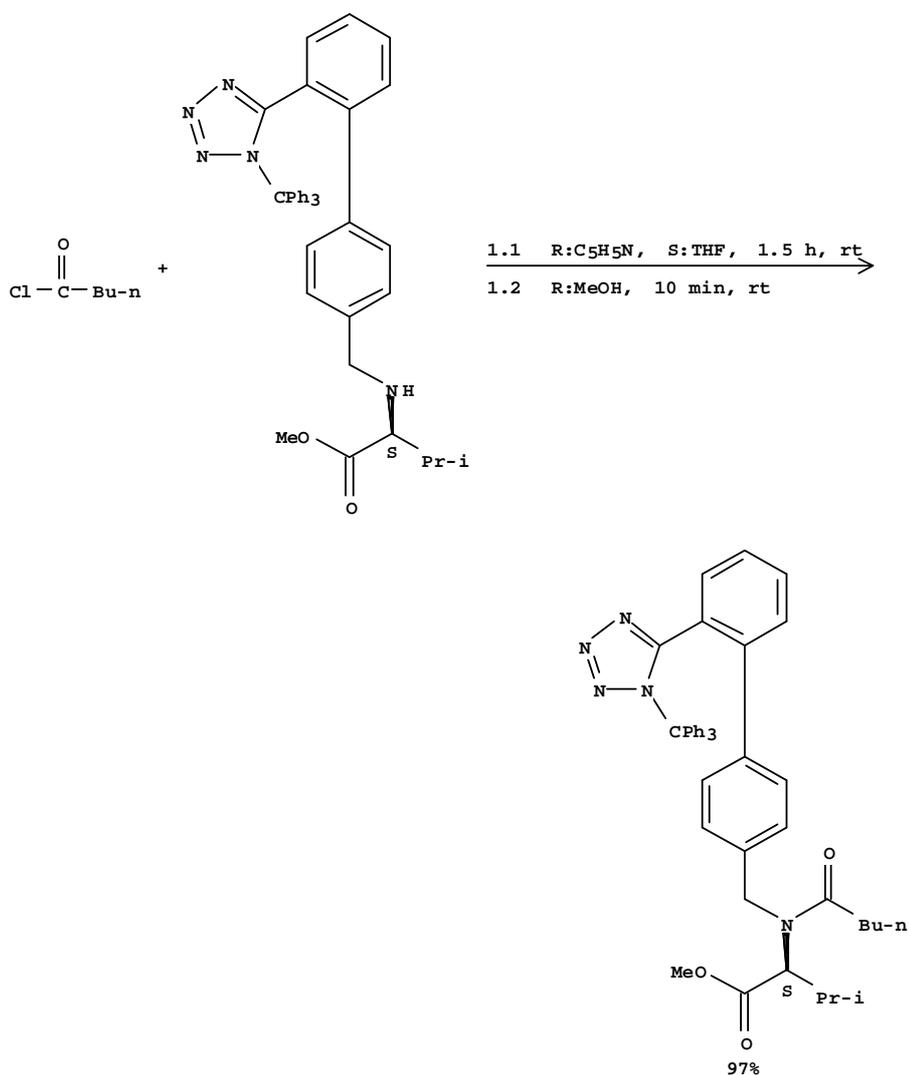
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2^a Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

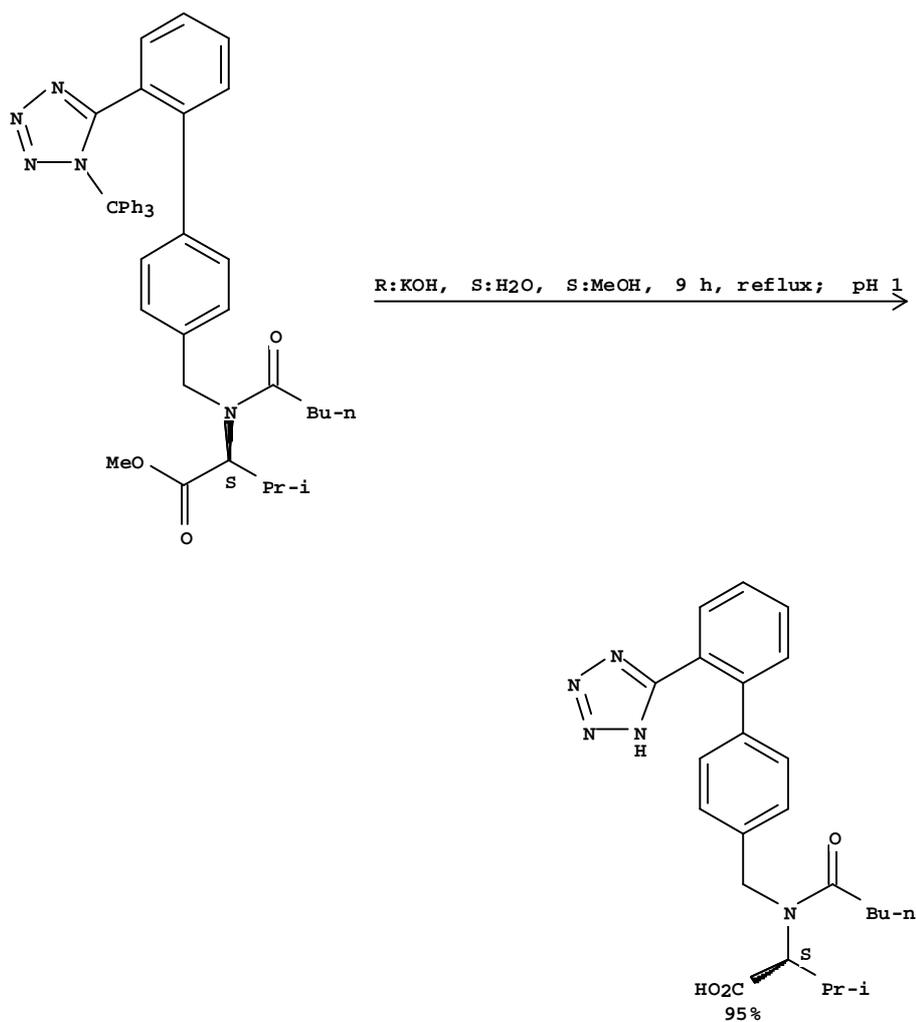


NOTE: overall yield 94% from
5-(4-(bromomethyl)biphenyl-2-yl)-1-(triphenylmethyl)tetrazole, inert in
stage 1,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

Produto: Valsartana



NOTE: incremental addition of KOH after 4 hours, overall yield 92% from 5-(4-(bromomethyl)biphenyl-2-yl)-1-(triphenylmethyl)tetrazole, Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2, Steps: 1, Stages: 1

Patente 17

Título: Processes for the preparation of valsartan and intermediates.

Detentor: Enantia, S.L., Spain; Algry Quimica, S.L

Número da Patente: WO 2007071750 A1

Ano: 2007

Resumo: It comprises a prepn. process of valsartan from new salts of valsartan having the tetrazole moiety protected with a protective group. The process leads to the elimination of the typical impurities due to the prepn. process while avoiding its racemization, yielding a valsartan with high purity and high yield. It also comprises the salts of valsartan having the tetrazole moiety protected with a protective group, which are new intermediates, and also its prepn. processes.

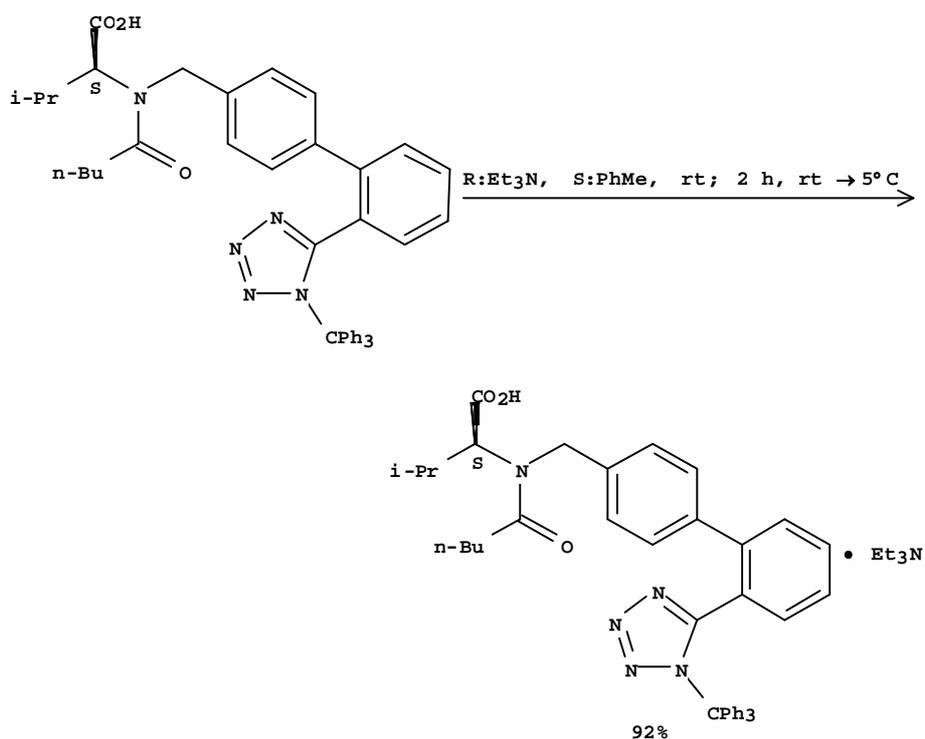
A patente explicita **quatro rota de síntese** para a valsartana. A Primeira e a segunda rotas possuem 3 etapas consecutivas, cada uma. A terceira e quarta rotas apresentam 2 etapas consecutivas.

Rota 1 (17.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, compd. with N,N-diethylethanamine (1:1) – CAS: 943019-65-6

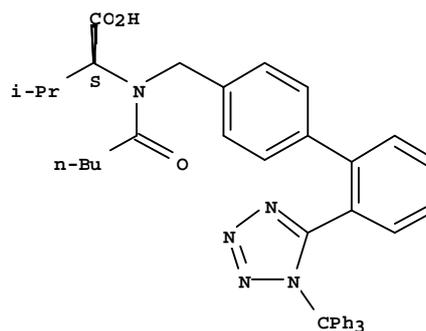
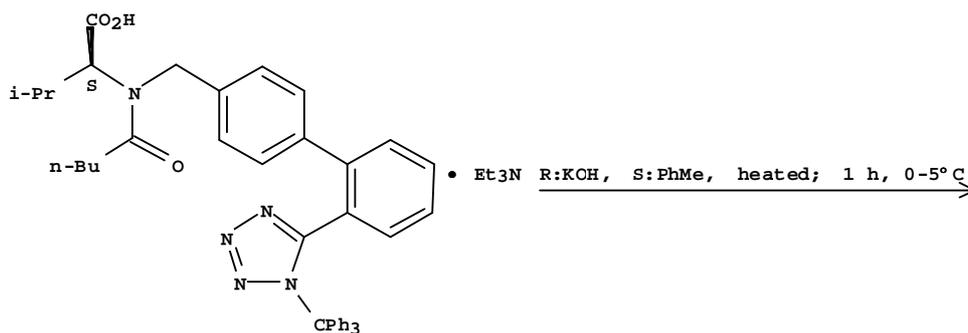


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, compd. with N,N-diethylethanamine (1:1) – CAS: 943019-65-6

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, potassium salt (1:1) – CAS: 943019-64-5



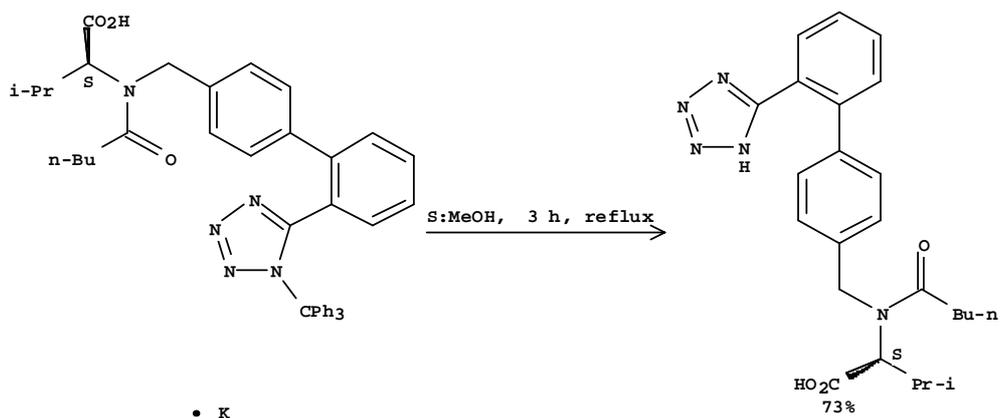
• K
50%

NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, potassium salt (1:1) – CAS: 943019-64-5

Produto: Valsartana



NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (17.2)

1ª Etapa:

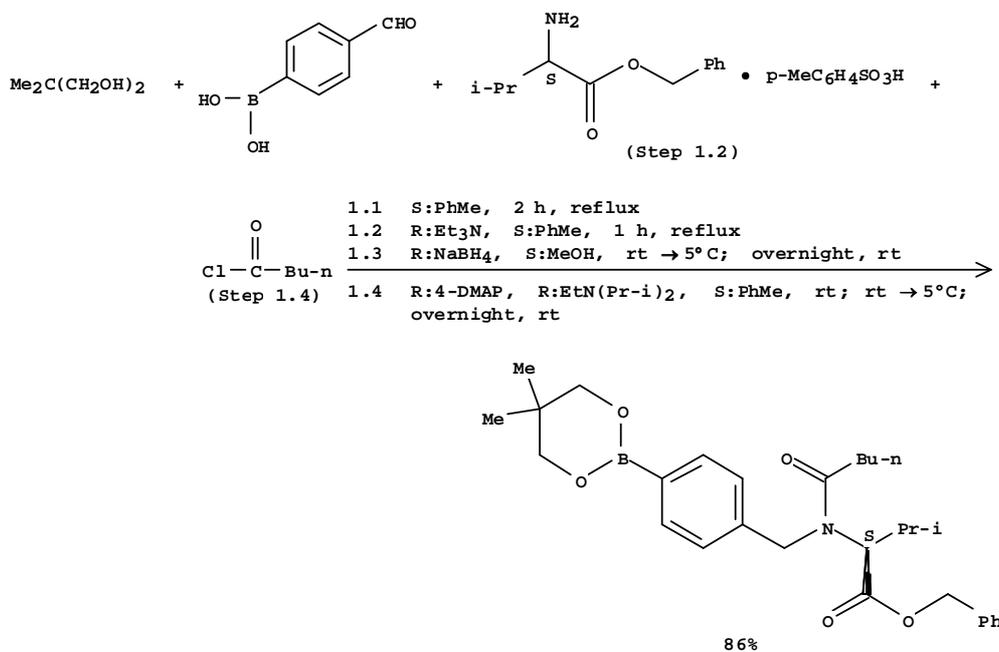
Reatante 1: 1,3-Propanediol, 2,2-dimethyl – CAS: 126-30-7

Reatante 2: Boronic acid, B-(4-formylphenyl) – CAS: 87199-17-5

Reatante 3: L-Valine, phenylmethyl ester 4-methylbenzenesulfonate (1:1) – **CAS:** 16652-76-9

Reatante 4: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl)-, phenylmethyl Ester – CAS: 894793-37-4

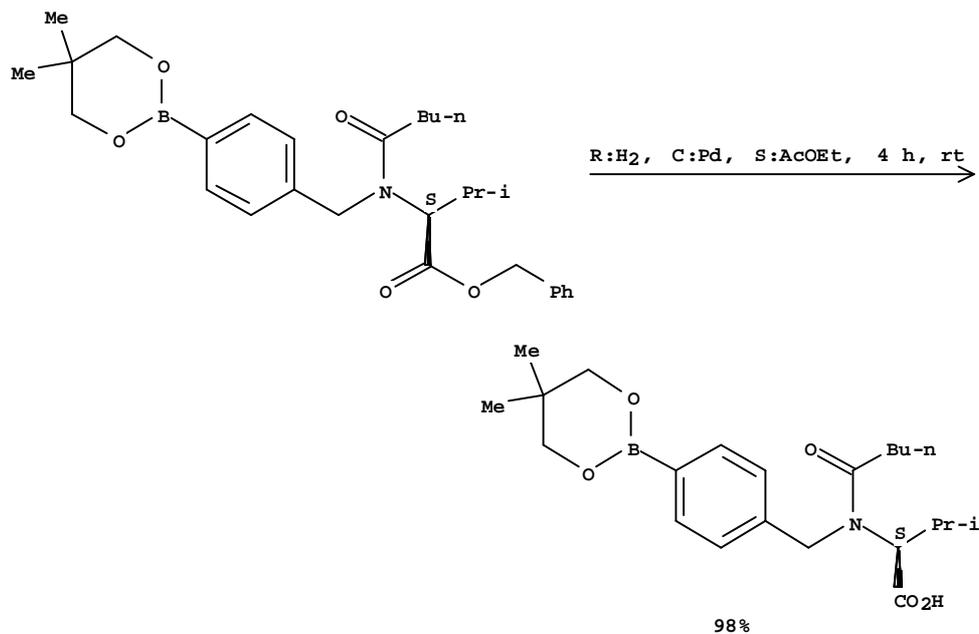


NOTE: Reactants: 4, Reagents: 4, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl)-, phenylmethyl Ester – CAS: 894793-37-4

Produto: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl) – CAS: 943019-61-2



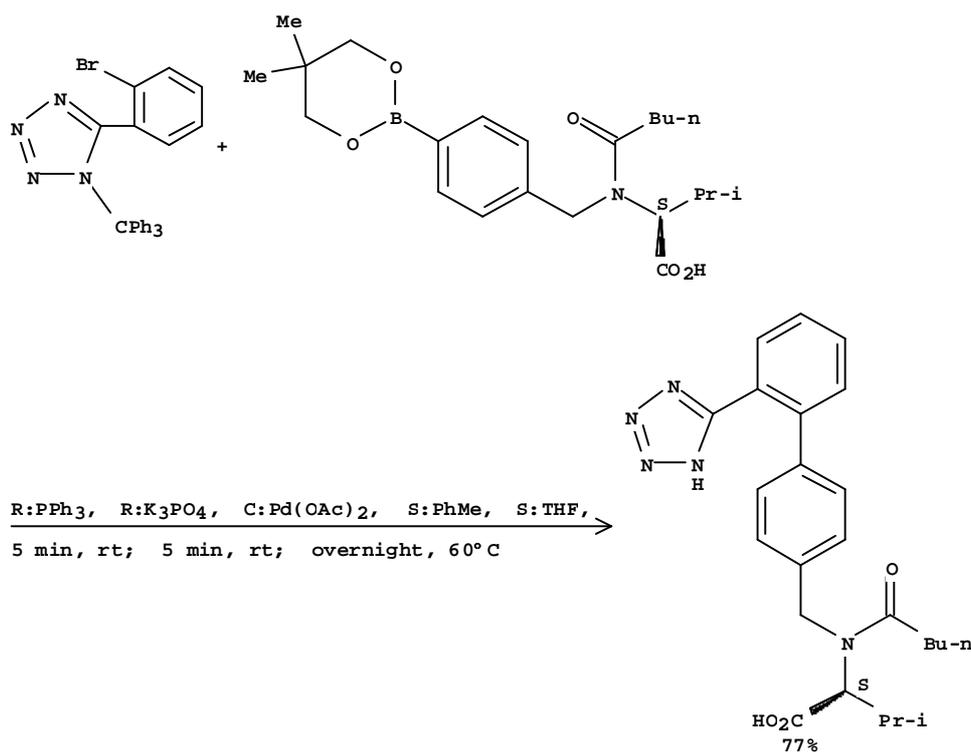
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-(2-bromophenyl)-1-(triphenylmethyl) – CAS: 143945-72-6

Reatante 2: L-Valine, N-[[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)phenyl]methyl]-N-(1-oxopentyl) – CAS: 943019-61-2

Produto: Valsartana



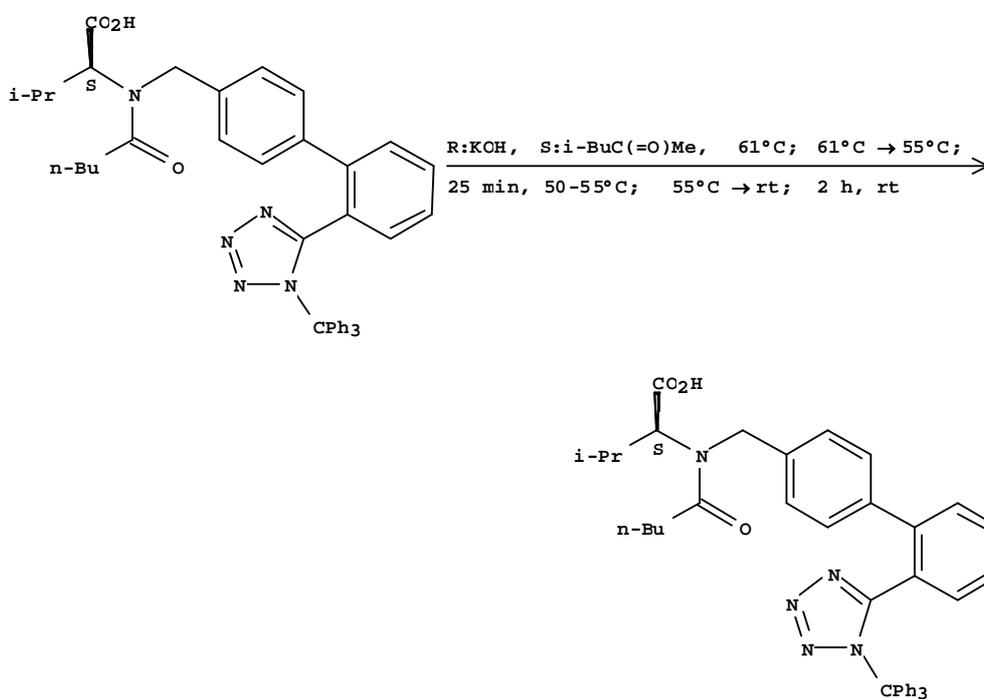
NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 3 (17.3)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, compd. with N,N-diethylethanamine (1:1) – CAS: 943019-65-6



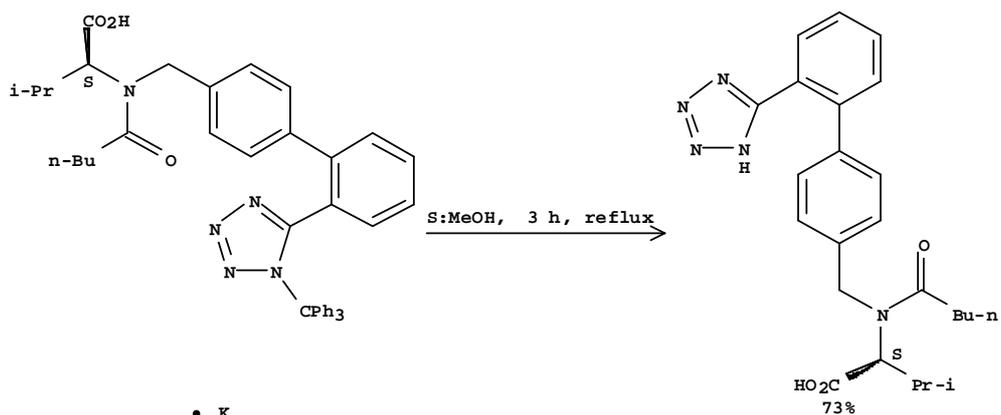
• K
87%

NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, compd. with N,N-diethylethanamine (1:1) – CAS: 943019-65-6

Produto: Valsartana



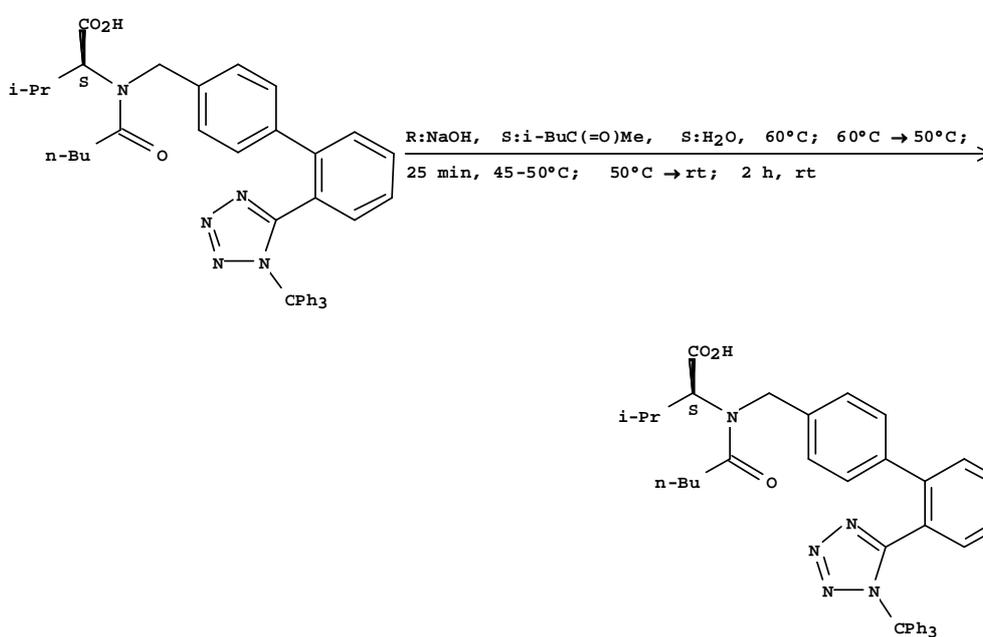
NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 4 (17.4)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, sodium salt (1:1) – CAS: 943019-63-4



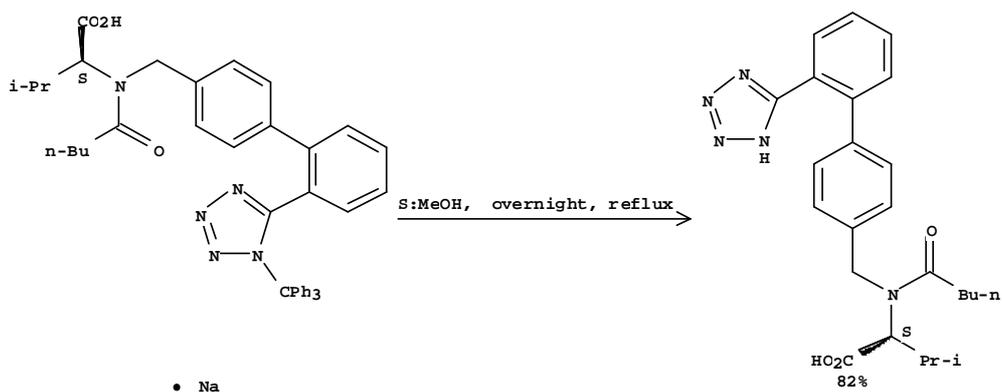
• Na
96%

NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, sodium salt (1:1) – CAS: 943019-63-4

Produto: Valsartana



NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 18

Título: Process for preparation of 2-(tetrazol-5-yl)biphenyl derivatives.

Detentor: Dipharma S.p.A., Italy

Número da Patente: EP 1777224 A2

Ano: 2007

Resumo: This invention pertains to a process for the prepn. of 2-(tetrazol-5-yl)biphenyl derivs. with general formula I [wherein Z = (un)substituted heterocycle or amide] or salts thereof. For example, L-valine was reacted with p-bromobenzaldehyde to give (S)-2-(4-bromobenzylamino)-3-methylbutyric acid as an intermediate. The intermediate obtained above was acylated with valeroyl chloride and then treated with 2-(2H-tetrazol-5-yl)benzeneboronic acid in presence of palladium acetate to give valsartan as final product.

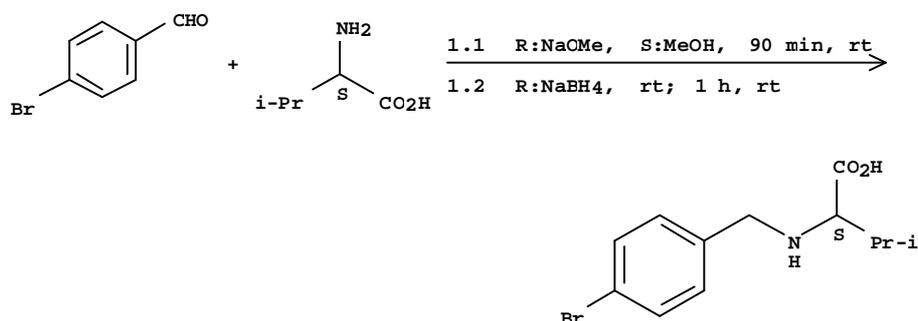
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzaldehyde, 4-bromo – CAS: 1122-91-4

Reatante 2: L-Valine – CAS: 72-18-4

Produto: L-Valine, N-[(4-bromophenyl)methyl] – CAS: 867022-55-7



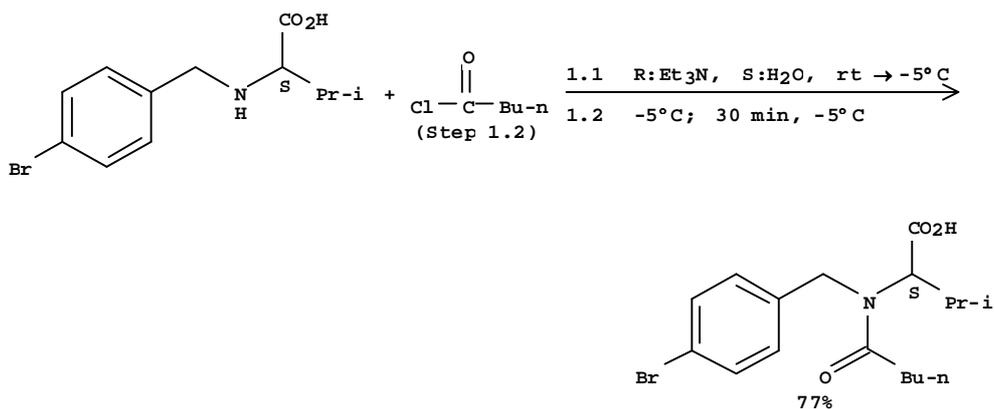
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(4-bromophenyl)methyl] – CAS: 867022-55-7

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[(4-bromophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl) – CAS: 867022-57-9



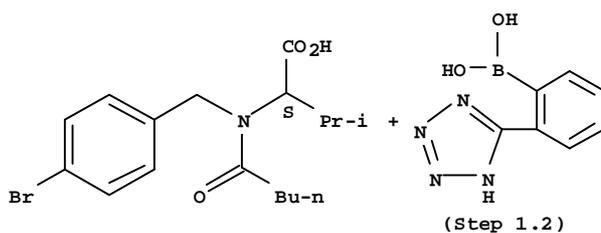
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

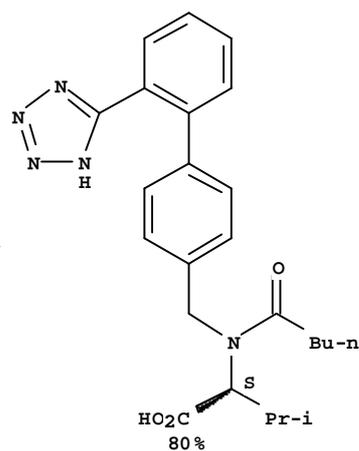
Reatante 1: L-Valine, N-[(4-bromophenyl)methyl]-N-(1-oxopentyl) – CAS: 867022-57-9

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: Valsartana



1.1 R:KOH, C:Pd(OAc)₂, C:PPh₃, S:THF, S:H₂O,
reflux
1.2 6 h; 2 h



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 19

Título: Process for preparation of tetrazoles from aromatic cyano derivatives and metal azides in the presence of trialkyltin halides and base.

Detentor: Alembic Limited, India

Número da Patente: WO 2007054965 A2

Ano: 2007

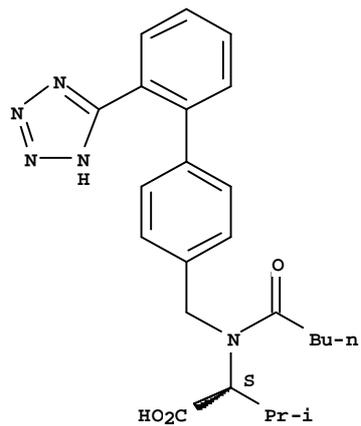
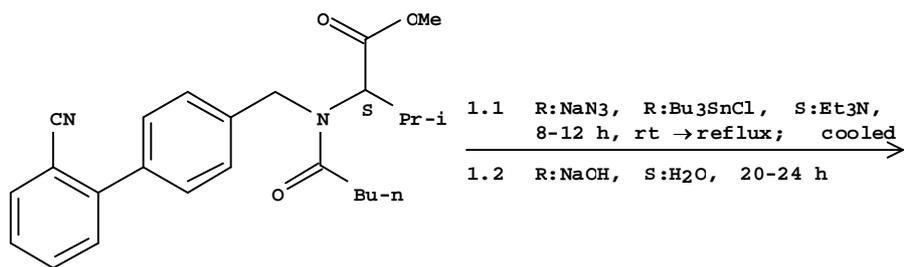
Resumo: Title compds. (I; R = R6R7A, Q1, Q2, etc.; A, B, D = C, O, N, S; dotted line = optional double bond; R1, R2, R6-R9 = H, alkyl, cyano, NO₂, CO₂H, alkoxy carbonyl, etc.; P = H, protecting group), were prepd. by treatment of the corresponding nitriles with trialkyltin halides and metal azides in the presence of base.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 137863-90-2

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 20

Título: Hydrolytic process for the preparation of valsartan using phase-transfer catalysts.

Detentor: Alembic Limited, India

Número da Patente: WO 2007057919 A2

Ano: 2007

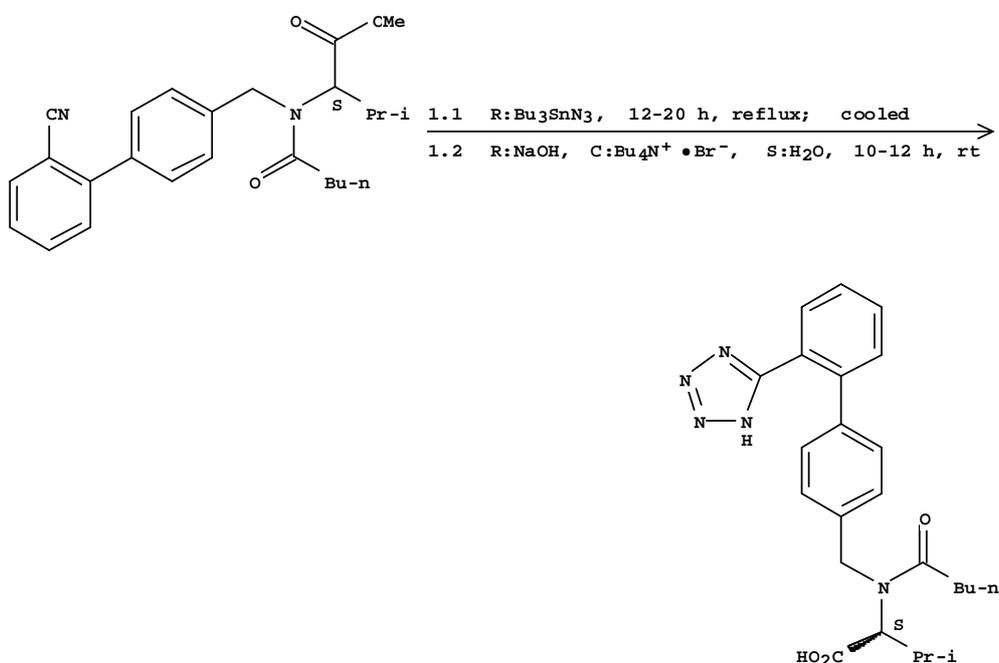
Resumo: Prepn. of valsartan (I) comprises the hydrolysis of a valsartan ester [II; R1 = Me, Et, Pr, iso-Pr, Bu, tert-Bu, 2-methylpropyl, (un)substituted phenyl; P = H, tetrazole-protecting group] by either acid or base in the presence of a phase-transfer hydrolysis catalyst.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl ester – CAS: 137863-90-2

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 21

Título: Improved process for the preparation of valsartan.

Detentor: Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Número da Patente: IN 2004KO00211 A

Ano: 2006

Resumo: An improved process for the prepn. of valsartan comprises reacting N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valine Me ester hydrochloride with valeryl chloride and treating with Bu₃SnN₃ for 4-6 h at 165-170°, followed by addn. of base, acidification, and purifn. steps.

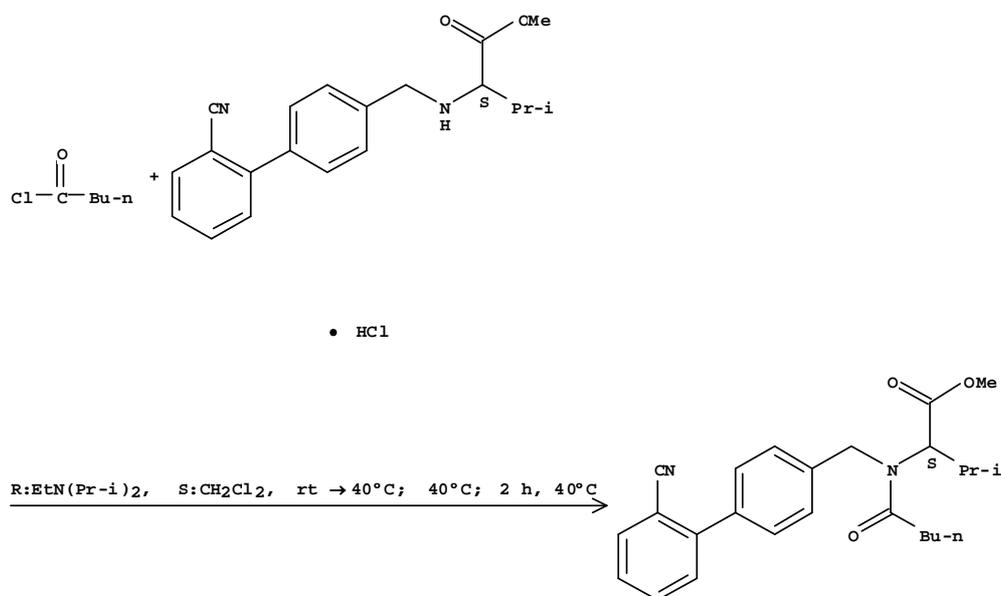
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 482577-59-3

Produto: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 137863-90-2

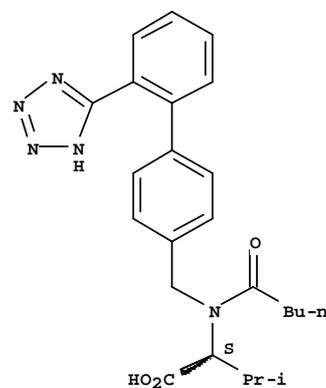
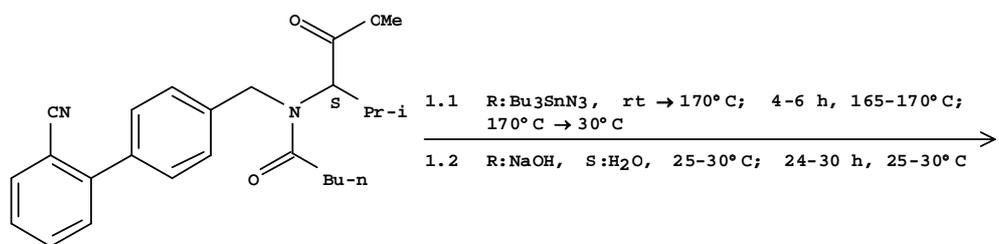


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 137863-90-2

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 22

Título: Method for synthesizing valsartan with high optical purity.

Detentor: Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 101045712 A

Ano: 2007

Resumo: The title method comprises: (1) performing alkylation between 2'-[(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]-4-(bromomethyl)biphenyl and valine Me ester (or its salts), (2) carrying out acylation, basic hydrolysis, and acidification to obtain intermediate N-pentanoyl-N-[[2'-[(1-triphenylmethyl)tetrazol-5-yl]-(1,1'-biphenyl)-4-yl]-methyl]-valine, and (3) removing the protective group to give the final product with high optical purity. This method has wide range of raw materials and simple process.

A patente explicita **duas rota de síntese** para a valsartana em quatro etapas consecutivas cada.

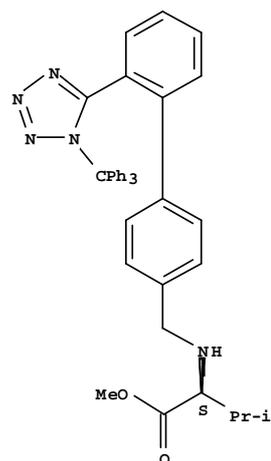
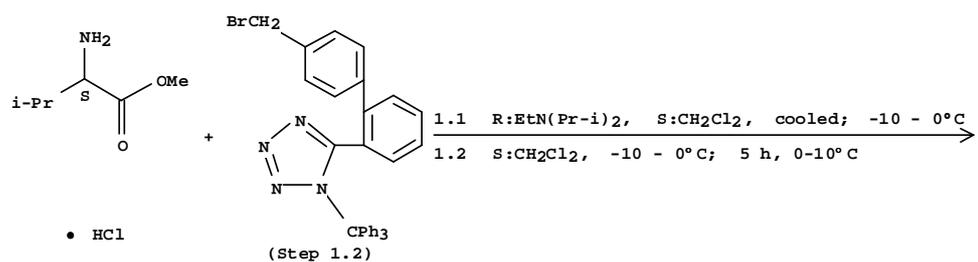
Rota 1 (22.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 6306-52-1

Reatante 2: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6



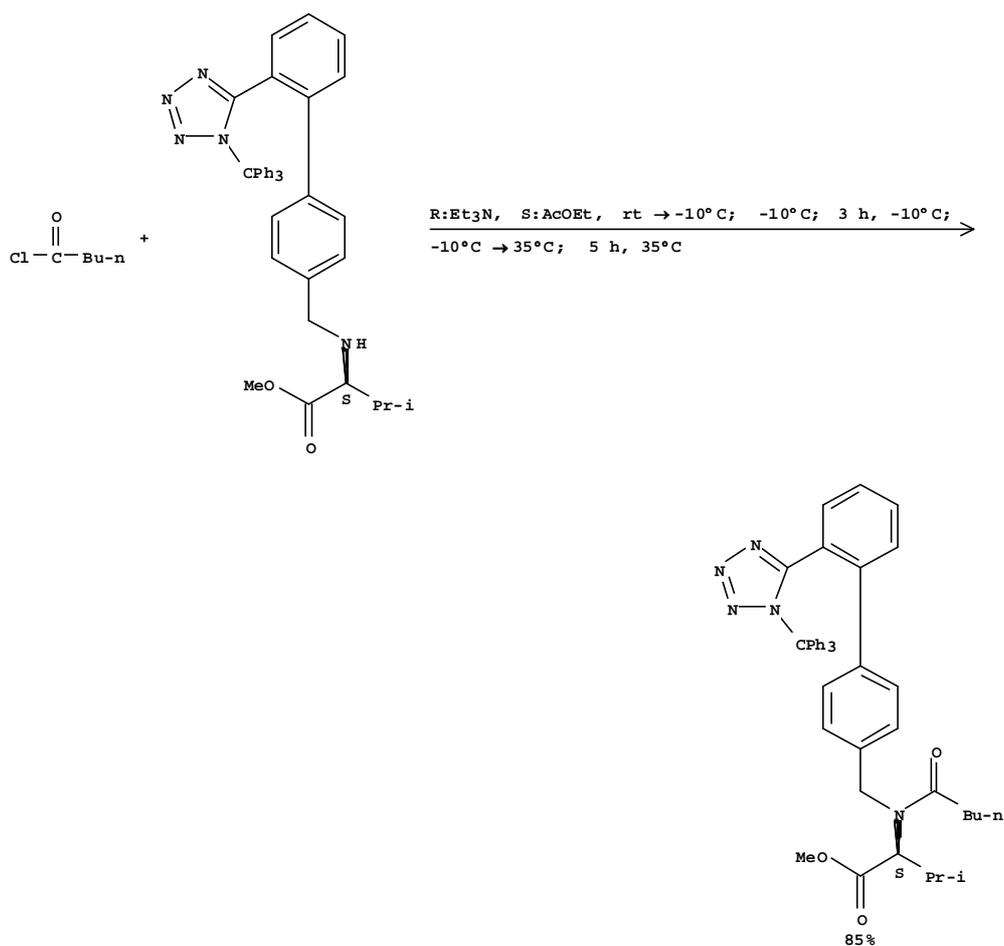
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2^a Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

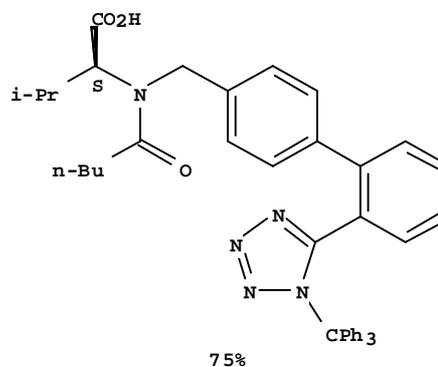
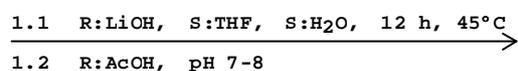
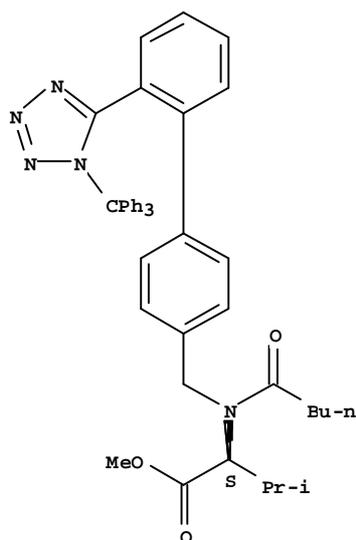


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

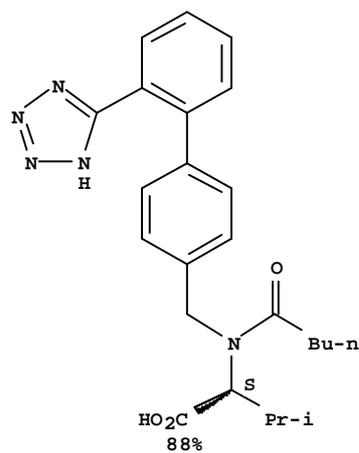
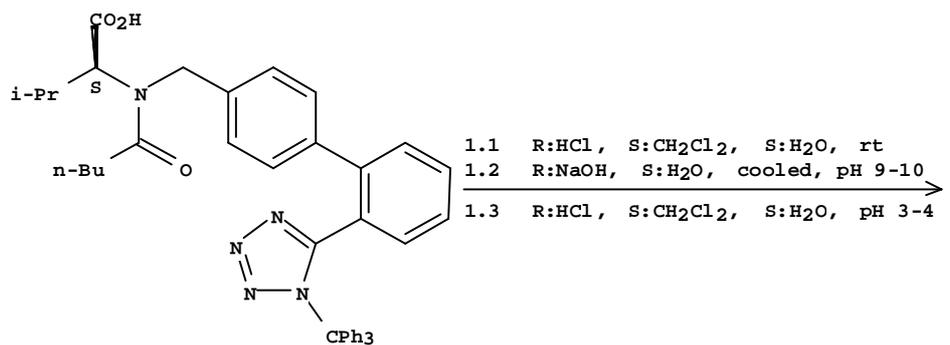


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

4ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

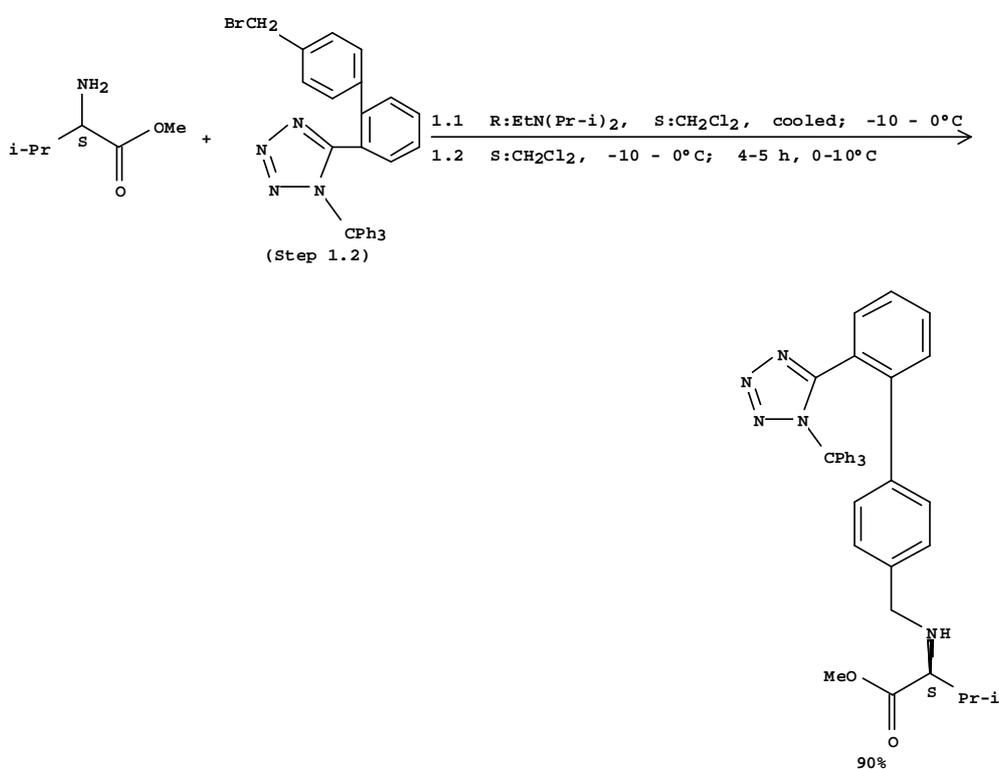
Rota 2 (22.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, methyl ester – CAS: 4070-48-8

Reatante 2: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6



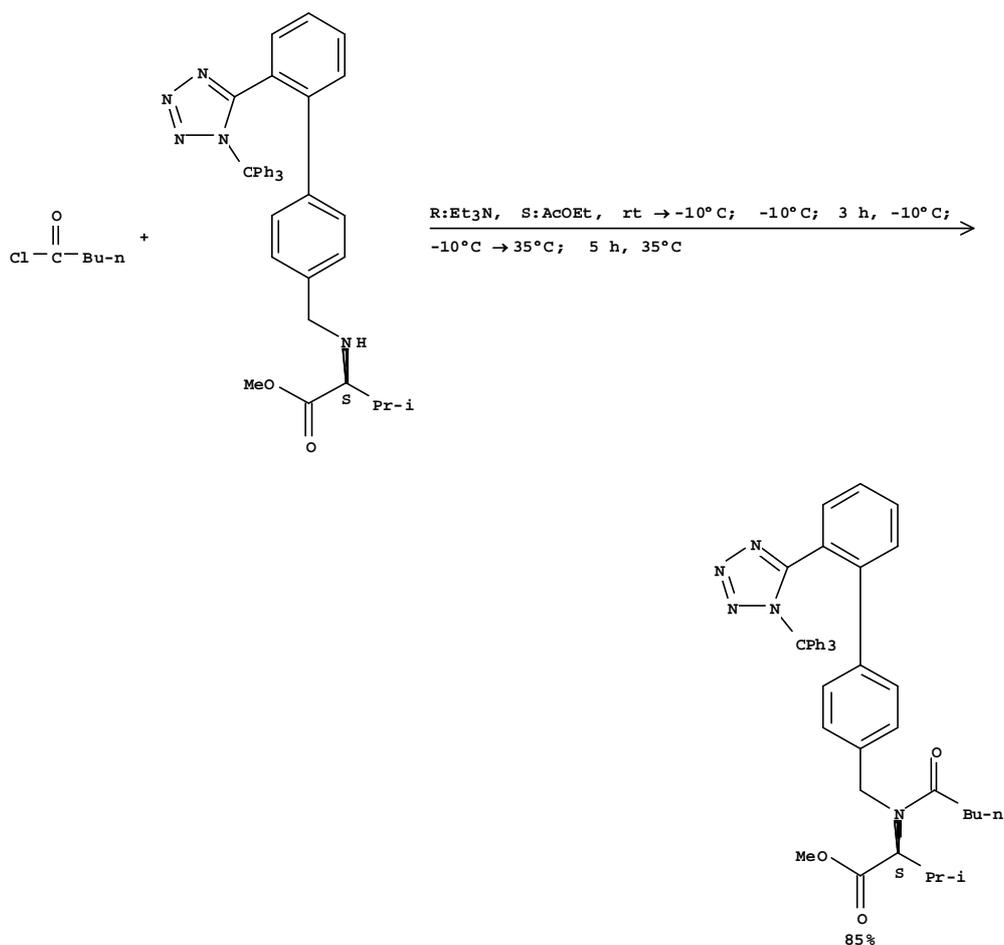
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 783369-50-6

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

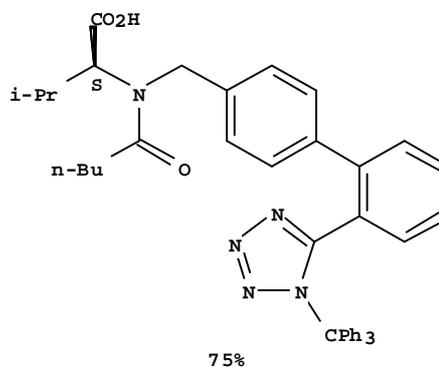
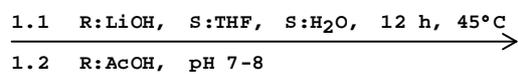
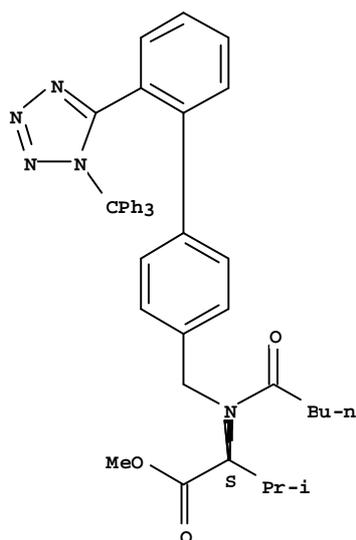


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

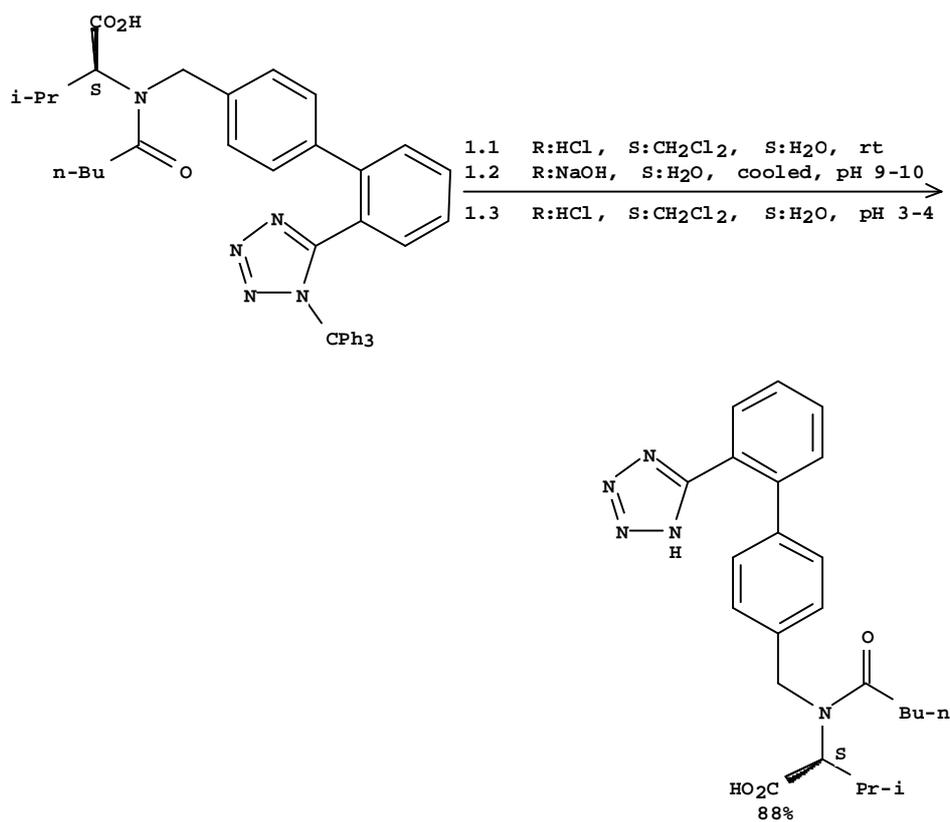


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

4^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 783369-52-8

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 23

Título: N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester salts and their use for preparing valsartan.

Detentor: Zentiva, A.S., Czech Rep.

Número da Patente: CZ 298471 B6

Ano: 2007

Resumo: N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine benzyl ester (I) (R1 = H; R2 = H) in the form of HX salts (X = Cl, Br or SO₄) was prepd. as an intermediate in the valsartan synthesis. The valsartan was prepd. by acylation of the compd. I (R1 = H; R2 = H) with valeryl chloride in the presence of a base, preferably tertiary amine, following by deprotection from benzyl group. Thus, bromomethyl tri-Ph tetrazolyl biphenyl, valine toluenesulfonate benzyl ester and Et diisopropyl amine were refluxed in acetonitrile during 2 h. After acetonitrile evapn., addn. of Et acetate and washing, concd. HCl was added to the reaction mixt. The obtained hydrochloride salt I (R1 = H; R2 = CPh₃) was hydrolyzed in methanol for 12 h; and to prepd. hydrochloride salt I (R1 = H; R2 = H) was added valeryl chloride. Deprotection by hydrogenation of prepd. compd. gave valsartan in 99.5%.

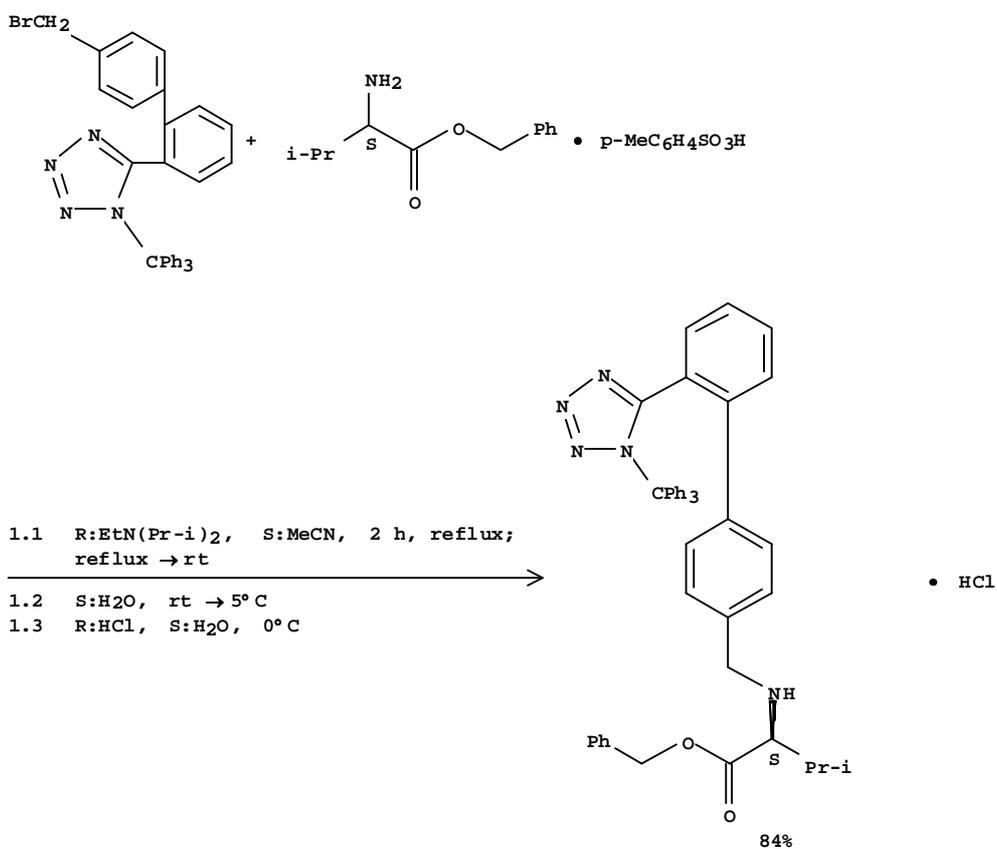
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em quatro etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, phenylmethyl ester 4-methylbenzenesulfonate (1:1) – CAS: 16652-76-9

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 1039757-02-2

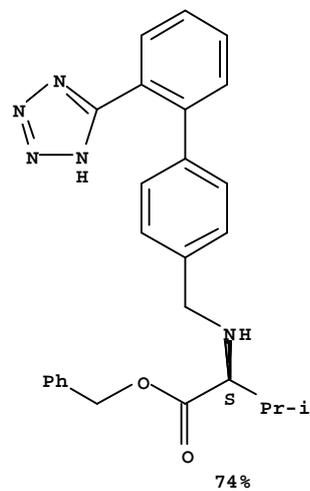
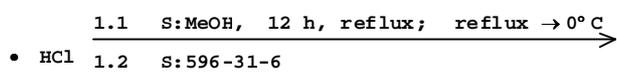
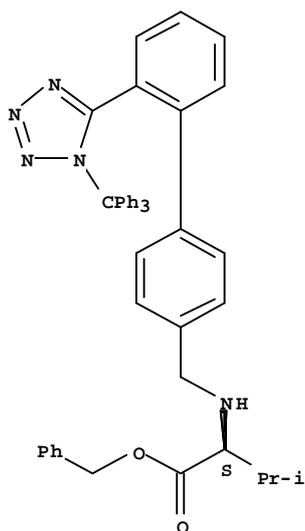


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2, Steps: 1, Stages: 3

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 1039757-02-2

Produto: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 1039757-03-3



• HCl

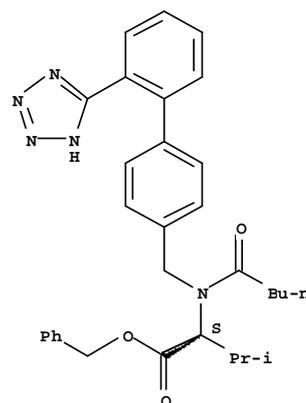
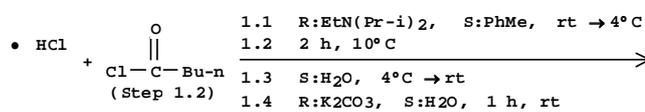
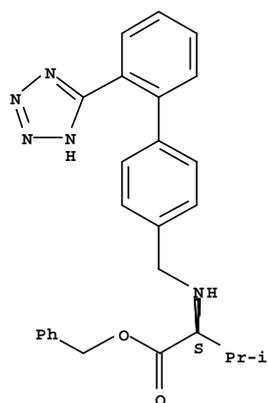
NOTE: key step,
Reactants: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 1039757-03-3

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester – CAS: 137863-20-8

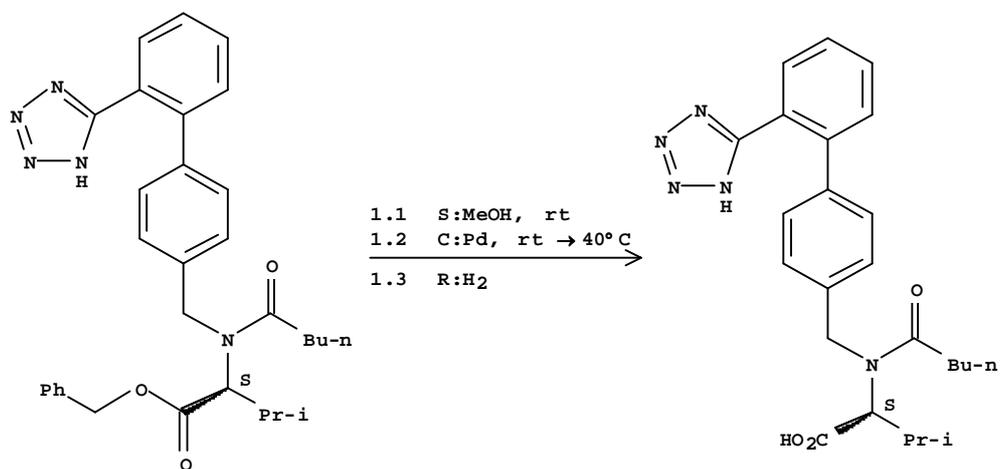


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

4ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester – CAS: 137863-20-8

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 24

Título: An improved process for the preparation of angiotensin II antagonist valsartan.

Detentor: Aurobindo Pharma Limited, India

Número da Patente: WO 2008004110 - A2

Ano: 2008

Resumo: A method for the prepn. of N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine (valsartan) comprises treating N-[[2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methy]-L-valine Me ester (prepd. by alkylation of L-valine Me ester) with oxalic acid in a solvent, treating the oxalate with valeroyl chloride in the presence of base (e.g., diisoproylethylamine) in a solvent, deprotection under anhyd. acidic conditions, and treatment with a base (e.g., 22% aq. NaOH) in a solvent. Valsartan of 99.7% HPLC purity was obtained by this process.

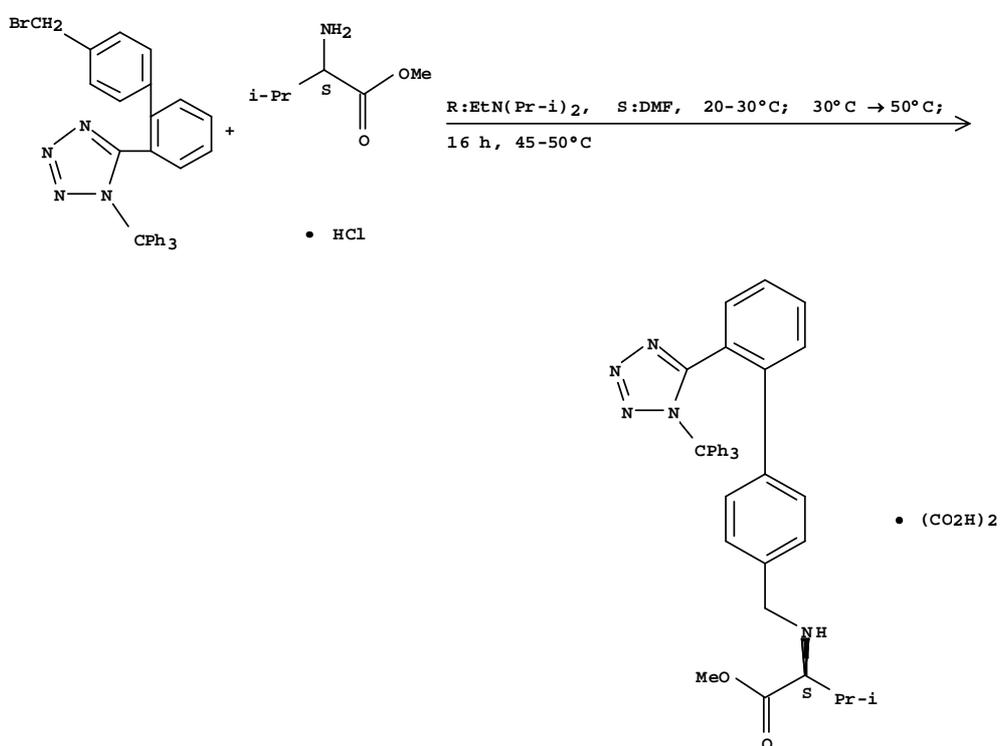
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em quatro etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 6306-52-1

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester, ethanedioate (1:1) – CAS: 1000986-63-9



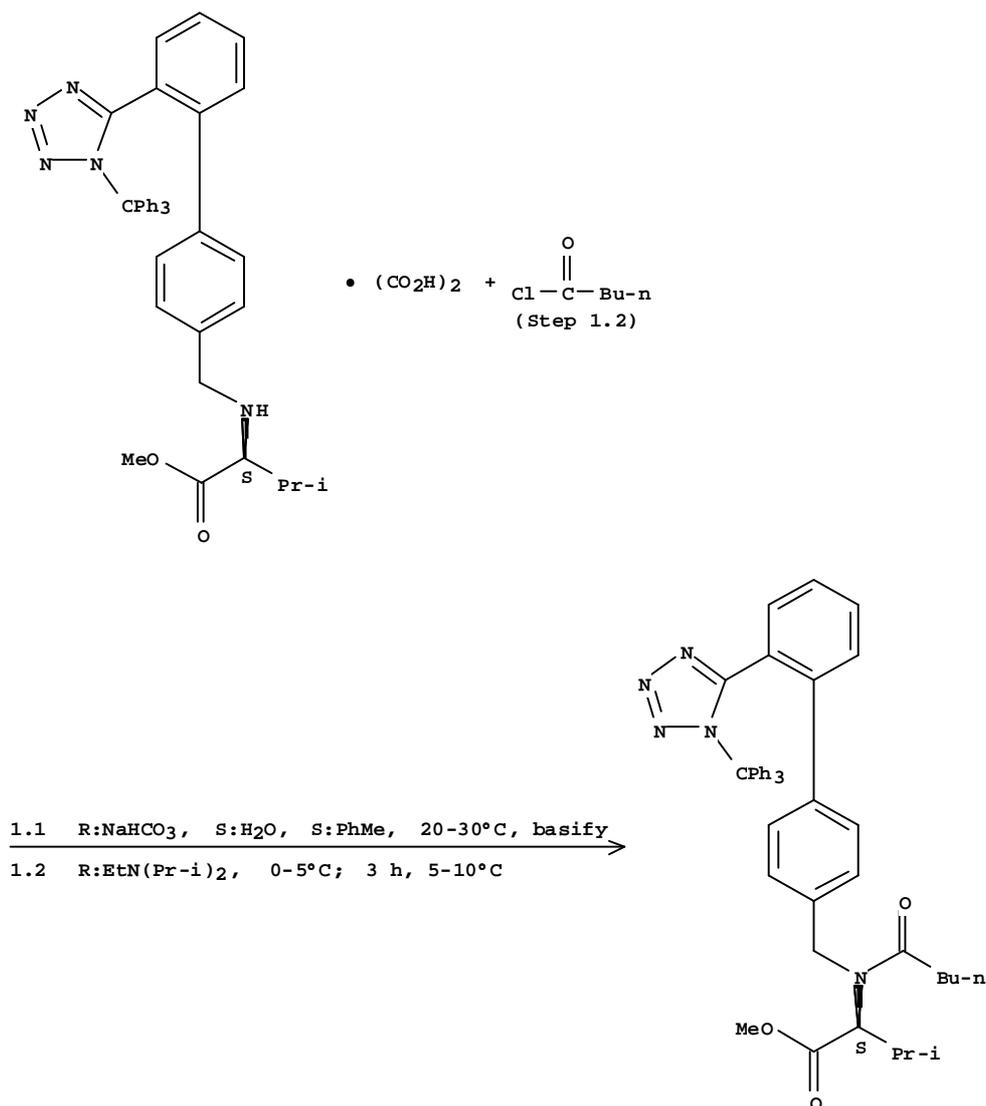
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl ester, ethanedioate (1:1) – CAS: 1000986-63-9

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

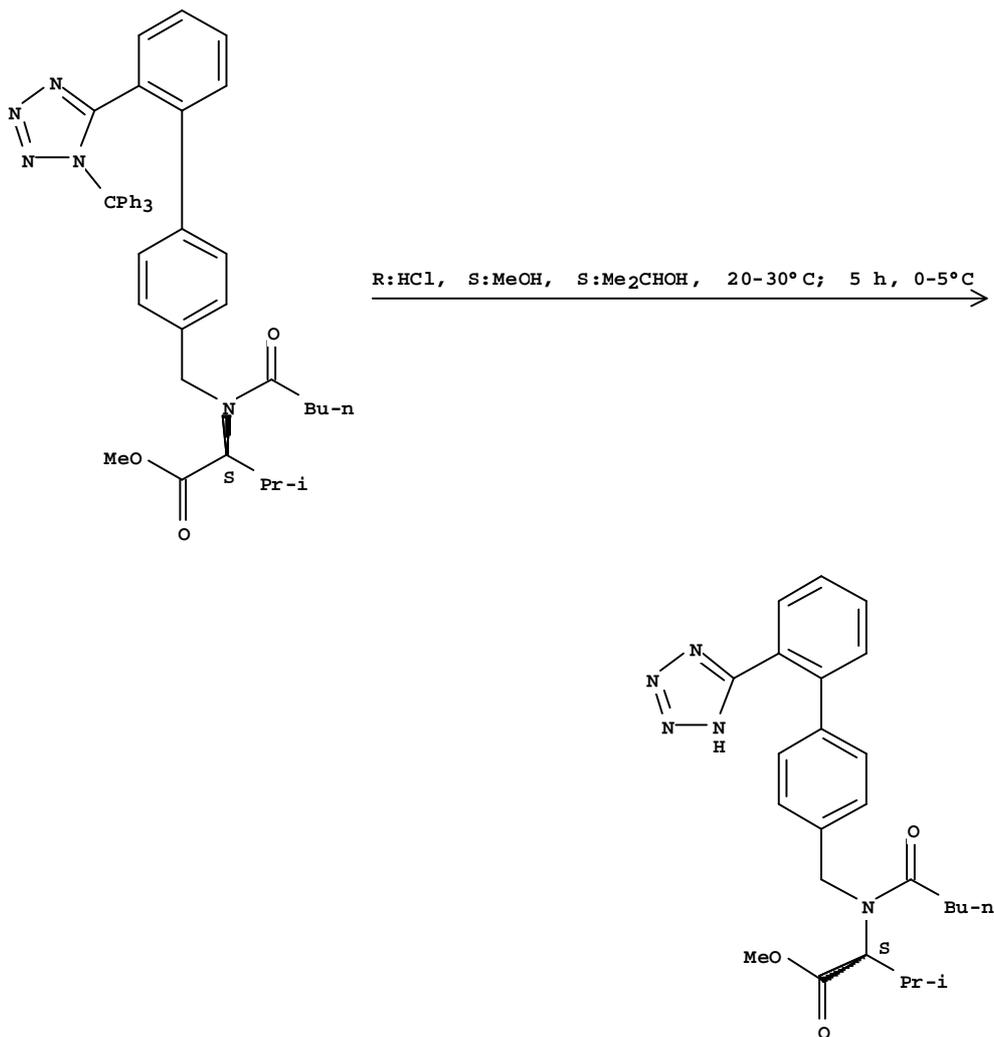


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 781664-81-1

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

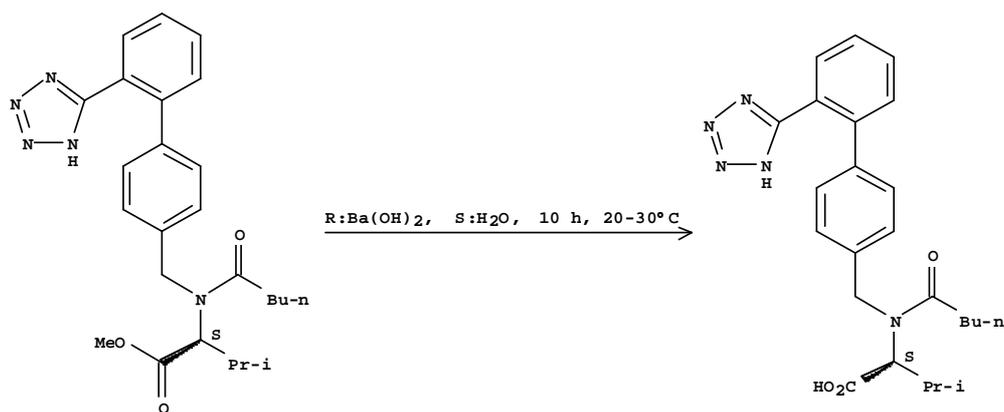


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

Produto: Valsartana



NOTE: workup,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 25

Título: An improved process for the preparation of valsartan

Detentor: Satyanarayana Reddy, Manne; Kishore Kumar, Muppa; Rama Subba Reddy, Karamala, India

Número da Patente: WO 2008007391 A2

Ano: 2008

Resumo: A method for the prepn. of N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine (valsartan) comprises treating [[2-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine Me ester hydrochloride with NaN₃ and Bu₃SnCl in xylene, acylation with 5-(phenylthio)valeric acid in the presence of oxalyl chloride, and desulfurization using nickel chloride and NaBH₄ in aq. NaOH.

A patente explicita **duas rota de síntese** para a valsartana em três etapas consecutivas e uma paralela, sendo esta primeira etapa.

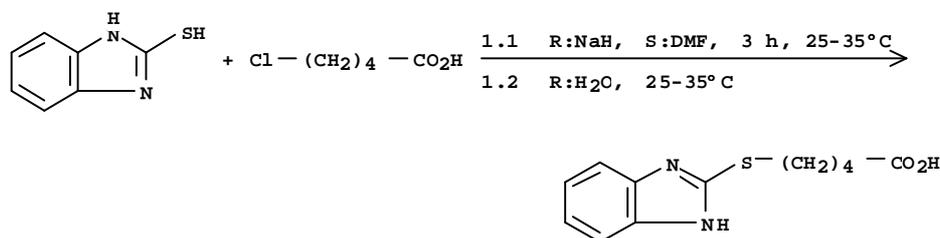
Rota 1 (25.1)

1ª Etapa - A:

Reatante 1: 1H-Benzimidazole-2-thiol – CAS: 134469-07-1

Reatante 2: Pentanoic acid, 5-chloro – CAS: 1119-46-6

Produto: Pentanoic acid, 5-(1H-benzimidazol-2-ylthio) – CAS: 316372-47-1

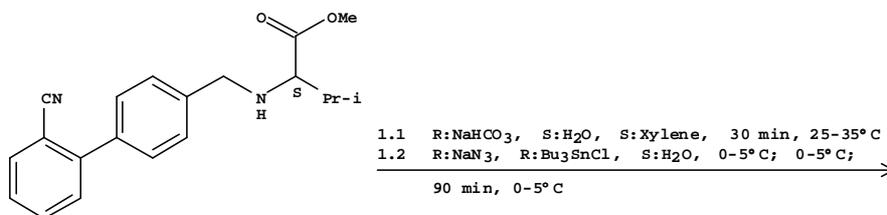


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

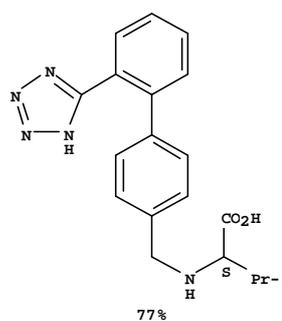
1ª Etapa - B:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 482577-59-3

Produto: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 676129-92-3



• HCl



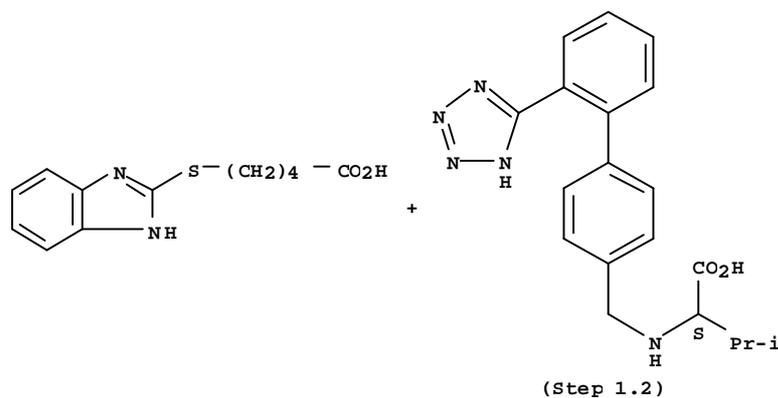
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoic acid, 5-(1H-benzimidazol-2-ylthio) – CAS: 316372-47-1
(Produto da 1ª Etapa – A)

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS:
676129-92-3 (Produto da 1ª Etapa – B)

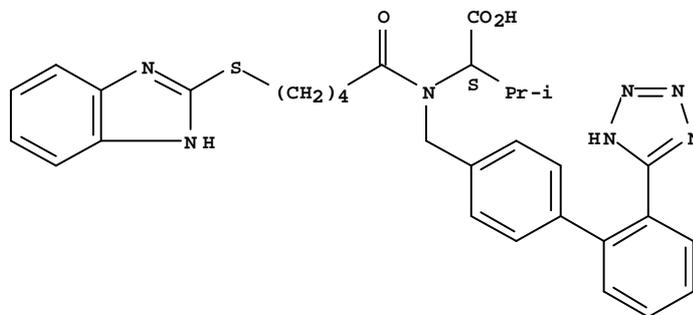
Produto: L-Valine, N-[5-(1H-benzimidazol-2-ylthio)-1-oxopentyl]-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 1001059-40-0



1.1 R: Cl(O=)CC(=O)Cl, S: CH₂Cl₂, S: DMF, rt → 5°C;
0-5°C; 2.5 h, 0-5°C

1.2 R: C₅H₅N, S: THF, -5 - 0°C; 2 h, -5 - 0°C

1.3 R: MeOH

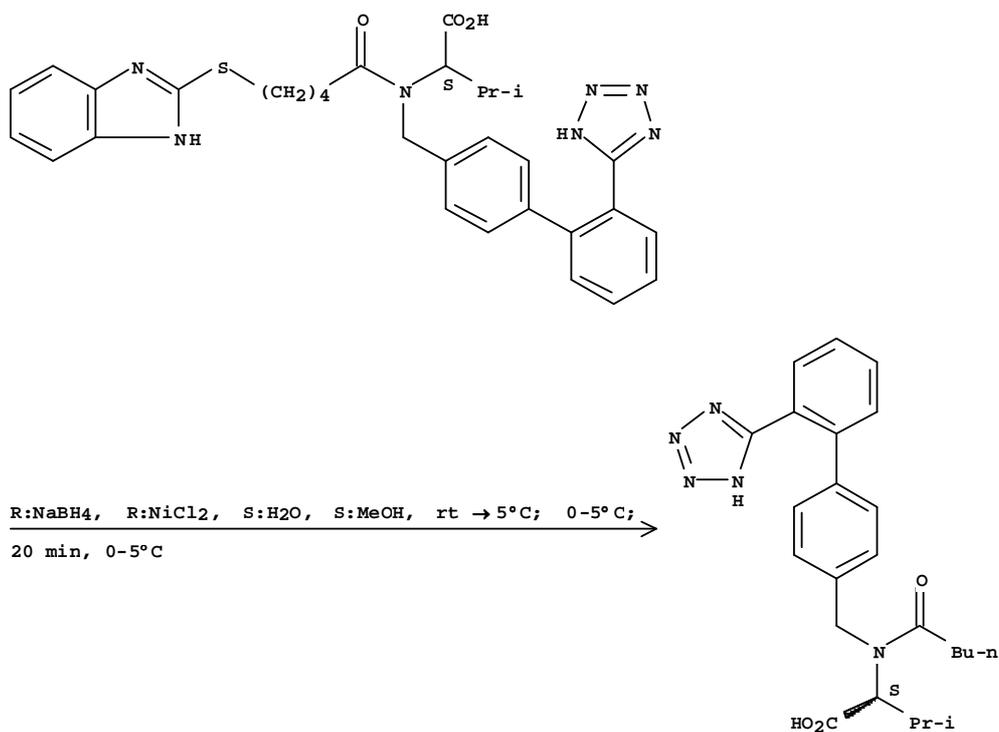


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[5-(1H-benzimidazol-2-ylthio)-1-oxopentyl]-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 1001059-40-0

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

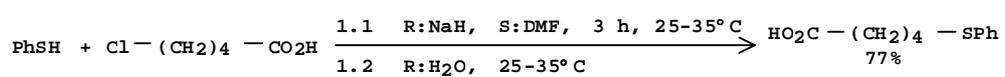
Rota 2 (25.2)

1ª Etapa - A:

Reatante 1: Benzenethiol – CAS: 108-98-5

Reatante 2: Pentanoic acid, 5-chloro – CAS: 1119-46-6

Produto: Pentanoic acid, 5-(phenylthio) – CAS: 17742-53-9

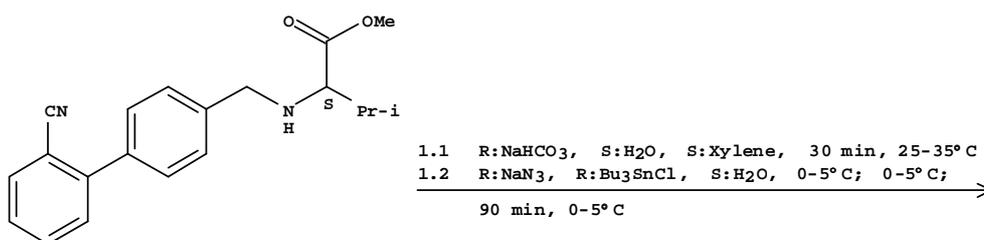


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

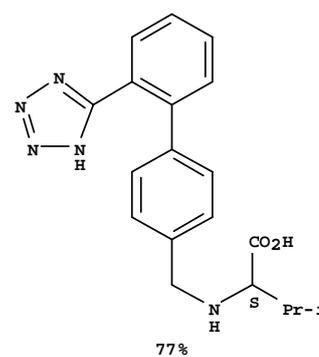
1ª Etapa - B:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 482577-59-3

Produto: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 676129-92-3



• HCl



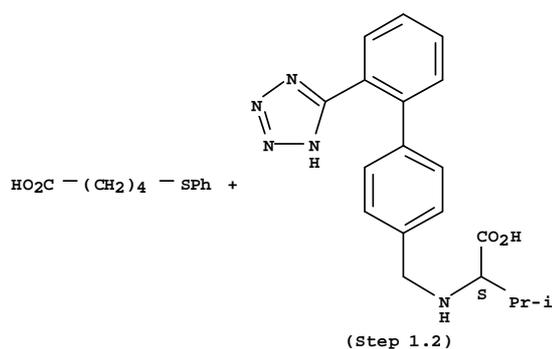
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoic acid, 5-(phenylthio) – CAS: 17742-53-9 (Produto da 1ª Etapa – A)

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] - CAS: 676129-92-3 (Produto da 1ª Etapa – B)

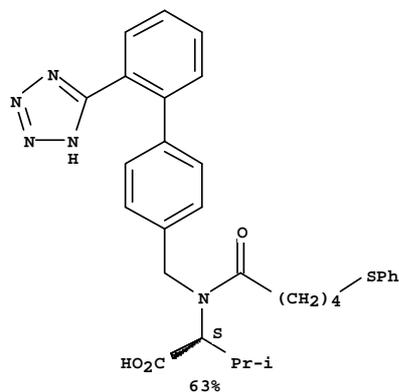
Produto: L-Valine, N-[1-oxo-5-(phenylthio)pentyl]-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 1001059-39-7



1.1 R: $\text{Cl}(\text{O})\text{CC}(=\text{O})\text{Cl}$, S: CH_2Cl_2 , S: DMF, rt \rightarrow 5°C; 0-5°C; 2.5 h, 0-5°C

1.2 R: $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, S: THF, -5 - 0°C; 2 h, -5 - 0°C

1.3 R: MeOH

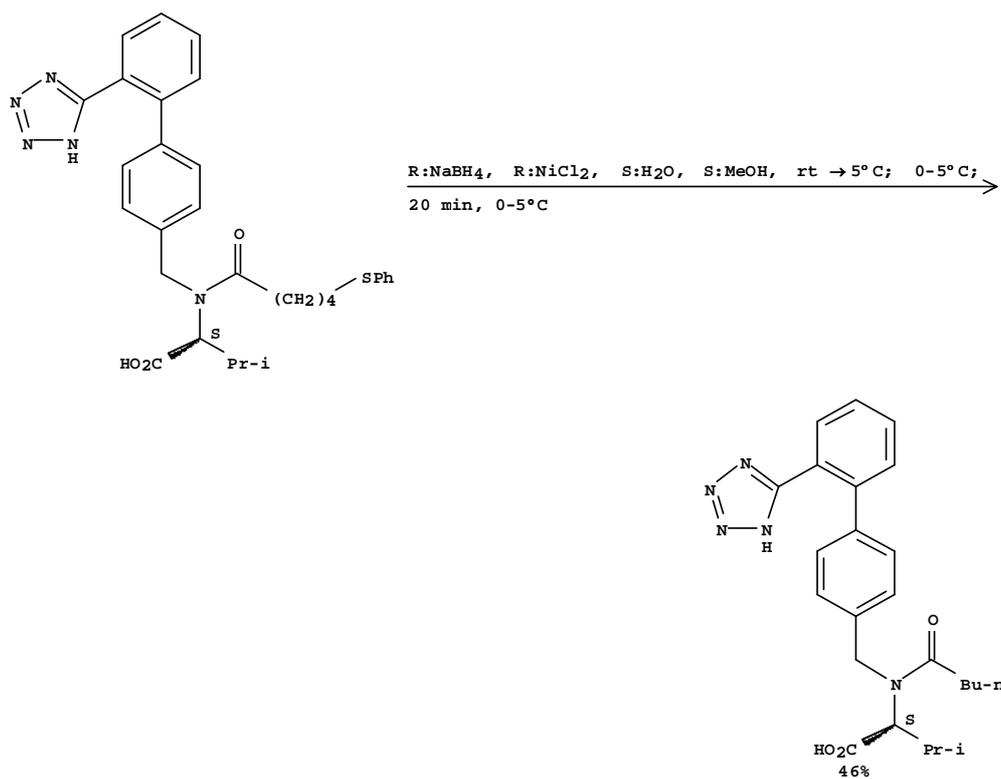


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[1-oxo-5-(phenylthio)pentyl]-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl] – CAS: 1001059-39-7

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 26

Título: Intermediate compounds for the preparation of angiotensin II antagonists.

Detentor: Societa Italiana Medicinali Scandicci, Italy

Número da Patente: WO 2008012852 A1

Ano: 2008

Resumo: The invention relates to substituted biphenyltetrazole compds. of formula I useful as intermediates in the prepn. of angiotensin II antagonists, to a process for the synthesis of them and to a process for the conversion thereof to said mols. Intermediate compds. of formula I wherein X is Cl, Br, F, I, OTs and OMs; underwent reaction to give I wherein X is (un)substituted nitrogen heterocycles; are claimed. Intermediates of formula I underwent reactions to give several known drugs, such as losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, and olmesartan medoxomil.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em cinco etapas consecutivas.

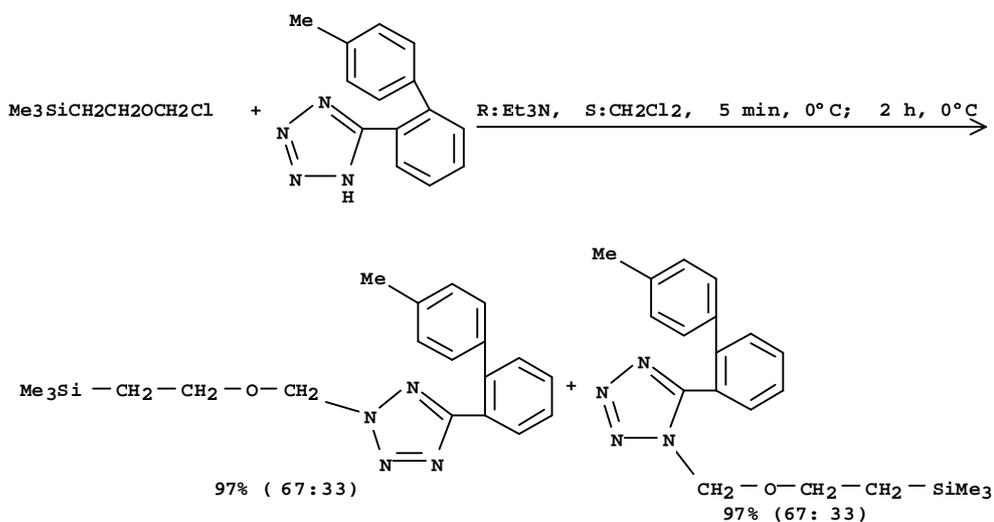
1ª Etapa:

Reatante 1: Silane, [2-(chloromethoxy)ethyl]trimethyl – CAS: 76513-69-4

Reatante 2: 2H-Tetrazole, 5-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl) – CAS: 120568-11-8

Produto 1: 2H-Tetrazole, 5-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-91-1

Produto 2: 1H-Tetrazole, 5-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-89-7



NOTE: regioselective,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

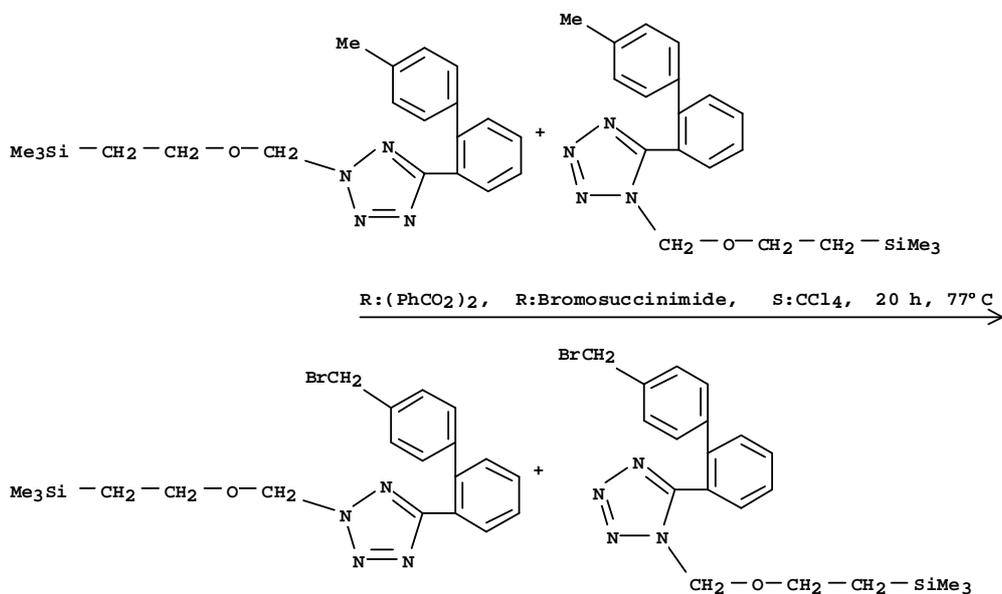
2ª Etapa:

Reatante 1: 2H-Tetrazole, 5-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl)-2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-91-1

Reatante 2: 1H-Tetrazole, 5-(4'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-89-7

Produto 1: 2H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-92-2

Produto 2: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-90-0



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3^a Etapa:

Reatante 1: 2H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-92-2

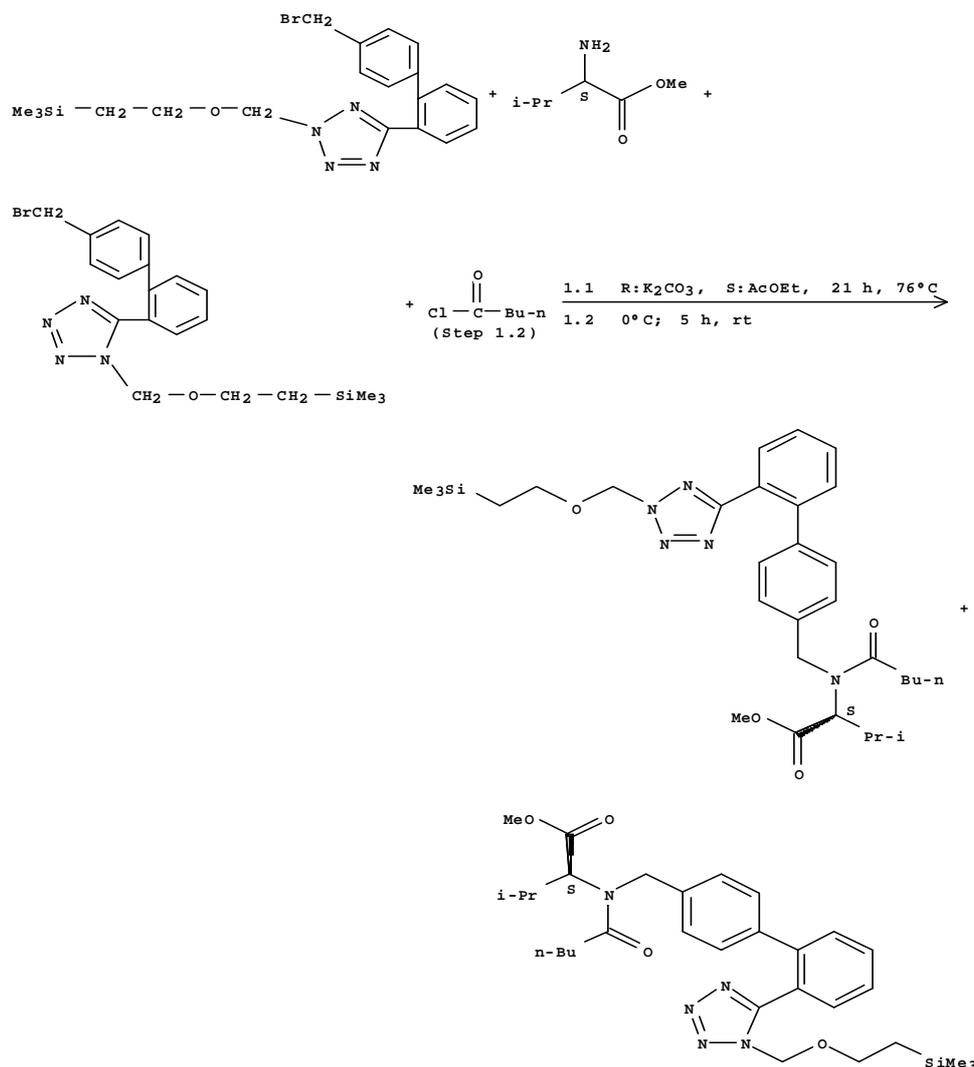
Reatante 2: L-Valine, methyl Ester – CAS: 4070-48-8

Reatante 3: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl] – CAS: 1004758-90-0

Reatante 4: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 1004759-14-1

Produto 2: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 1004758-97-7



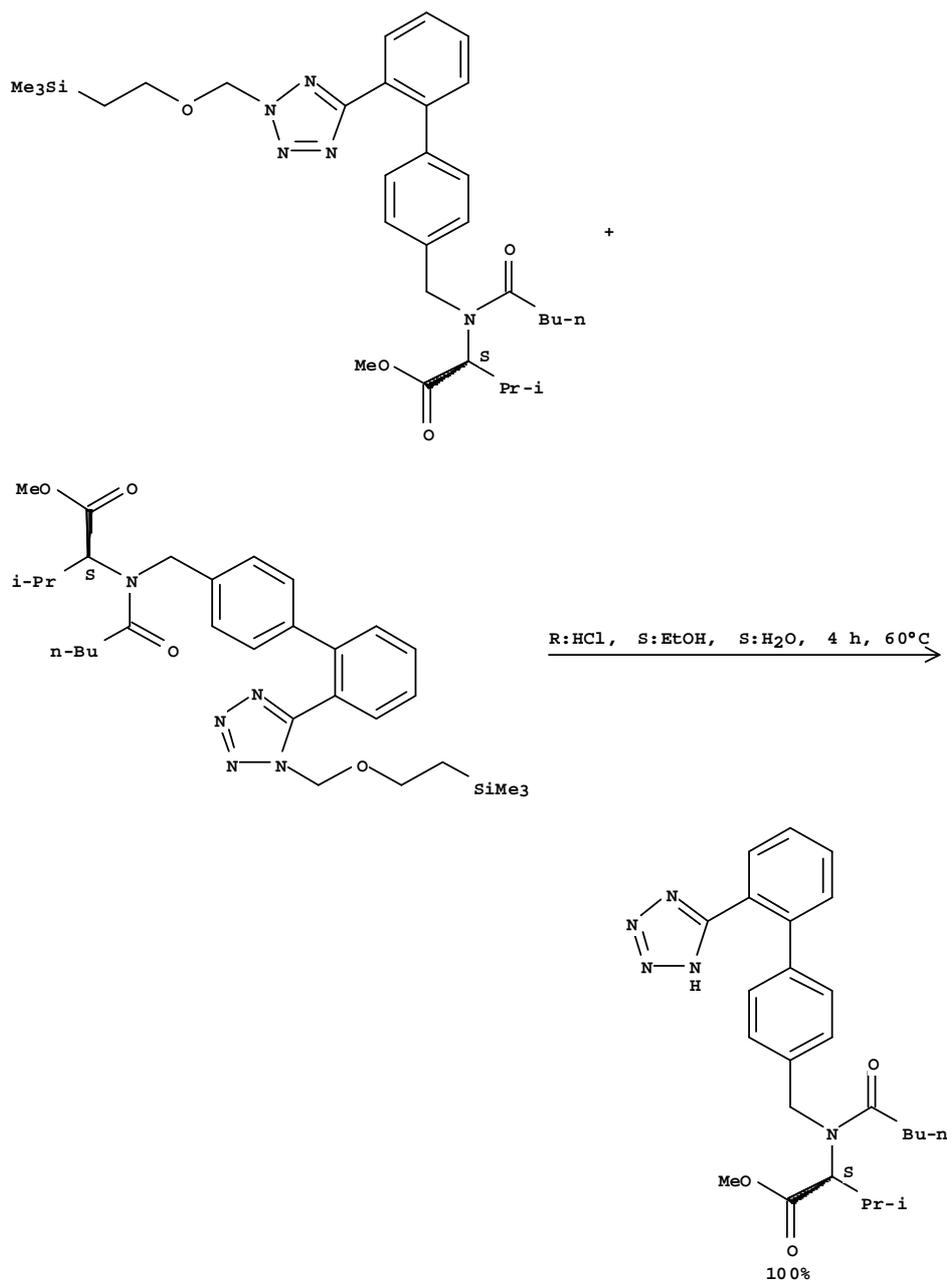
NOTE: Combined yield of 34%,
Reactants: 4, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

4^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 1004759-14-1

Reatante 2: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 1004758-97-7

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

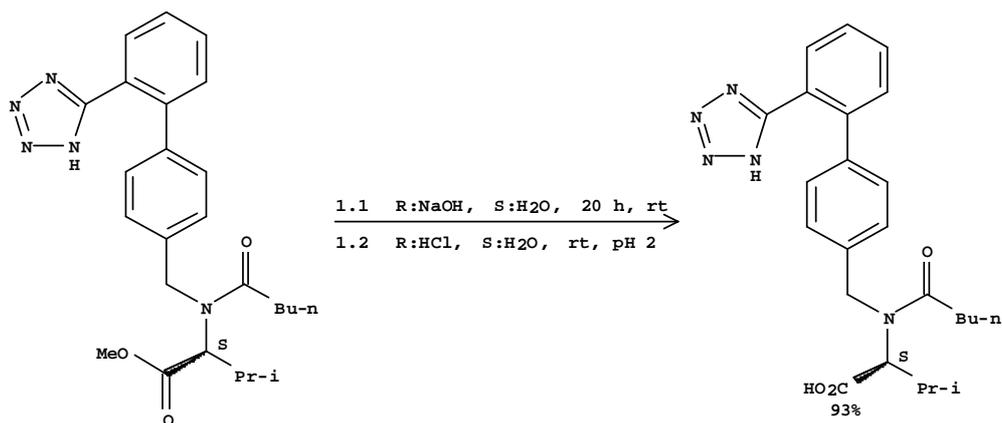


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, methyl Ester – CAS: 137863-17-3

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 27

Título: An improved process for the synthesis of valsartan of high enantiomeric purity.

Detentor: Lupin Limited, India

Número da Patente: IN 2004MU01121 A

Ano: 2007

Resumo: A process for the prepn. of valsartan in at least 98% enantiomeric purity comprising converting a oxalate salt of the formula I into valsartan, and isolating valsartan in an amorphous form. The invention also relates to the intermediate of formula I having m.p. of 167-169°C and a process for the prepg. the same comprising condensing L-valine benzyl ester with N-(triphenylmethyl)-5-(4-bromomethyl)-biphenyl-2-ylterazole, treating the reaction mass with a soln. of oxalic acid or any hydrates thereof in an org. solvent at elevated temp., and cooling and isolating the oxalate salt intermediate of formula I.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

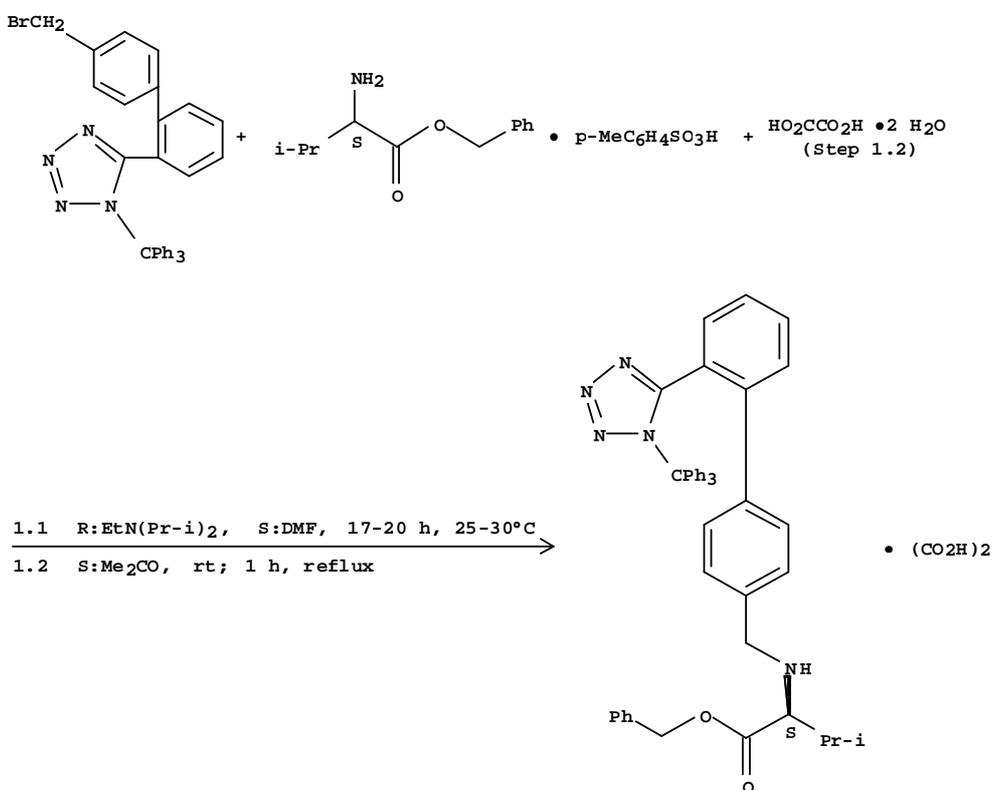
1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, phenylmethyl ester 4-methylbenzenesulfonate (1:1) – CAS: 16652-76-9

Reatante 3: Ethanedioic acid, hydrate (1:2) – CAS: 6153-56-6

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, ethanedioate (1:1) – CAS: 1017262-88-2



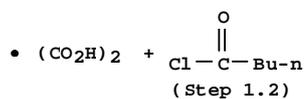
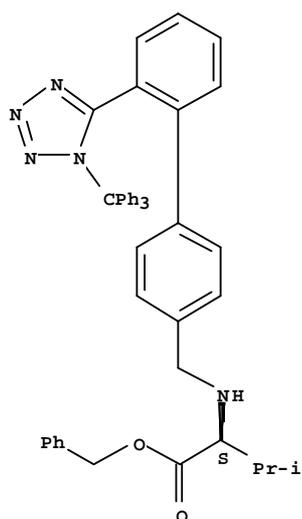
NOTE: Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

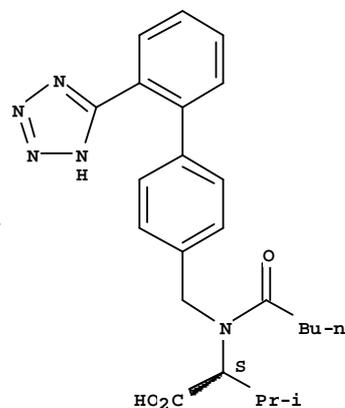
Reatante 1: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, ethanedioate (1:1) – CAS: 1017262-88-2

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: Valsartana



- 1.1 R:NH₃, S:H₂O, S:PhMe, 1 h, 25-30°C
1.2 R:EtN(Pr-i)₂, S:PhMe, 30°C → 20°C; 15-20°C;
2-3 h, 25-30°C
1.3 R:H₂O
1.4 R:HCl, S:Me₂CHOH, 15-20°C; 2-4 h, 15-20°C
1.5 R:NH₃, S:H₂O, pH 6-6.2
1.6 R:H₂, C: Pd, 1-3 h, rt, 70-80 psi



NOTE: alternative preparation shown, stereoselective (stereoretention),
Reactants: 2, Reagents: 5, Catalysts: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 6

Patente 28

Título: Process for preparing valsartan.

Detentor: Dr. Reddy's Laboratories Limited, India

Número da Patente: IN 2005CH01269 A

Ano: 2007

Resumo: An improved process for the prepn. of valsartan comprises acylating N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valine Me ester hydrochloride with valeryl chloride in aq. toluene contg. sodium bicarbonate,, tetrazole formation by reaction with Bu₃SnCl and NaN₃, hydrolysis, and purifn. by recrystn. The improved process is cost-effective, eco-friendly, and reproducible on an industrial scale.

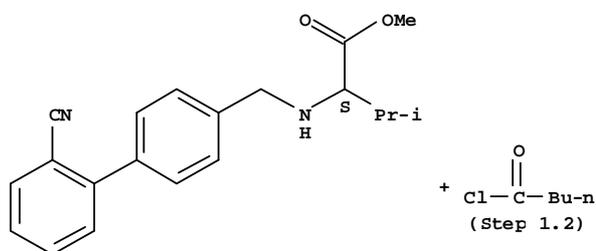
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

1ª Etapa:

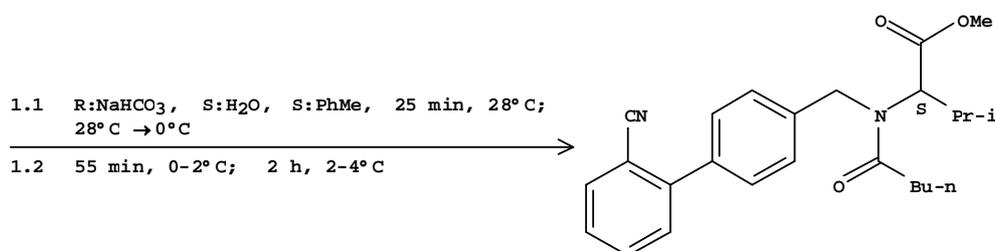
Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 482577-59-3

Reatante 2: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Produto: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 137863-90-2



• HCl

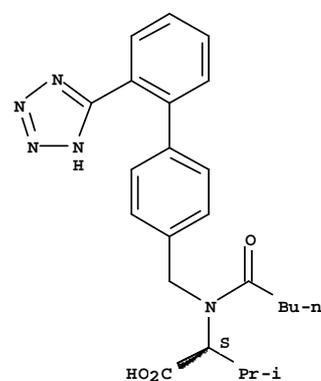
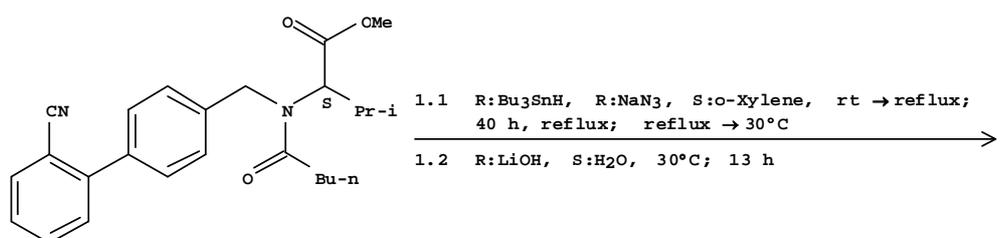


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-N-(1-oxopentyl)-, methyl Ester – CAS: 137863-90-2

Produto: Valsartana



NOTE: alternative preparation shown, workup,
Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 29

Título: Process for preparing valsartan.

Detentor: Cipla Limited, India; Curtis, Philip Anthony

Número da Patente: WO 2008135762 A1

Ano: 2008

Resumo: A process for the prepn. of valsartan involves the prepn. of oxalate or related salts of I, obtained by condensing L-valine benzyl ester hydrochloride with 5-[4-(bromomethyl)biphenyl-2-yl]-1-trityltetrazole. I oxalate was then acylated with valeryl chloride and the trityl and benzyl protecting groups removed. The process is advantageous in comparison with known methods because the reaction is carried out by isolating the intermediates in the form of org. acid addn. salts, thus reducing the impurities formed and increasing yield and purity of the product.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em quatro etapas consecutivas.

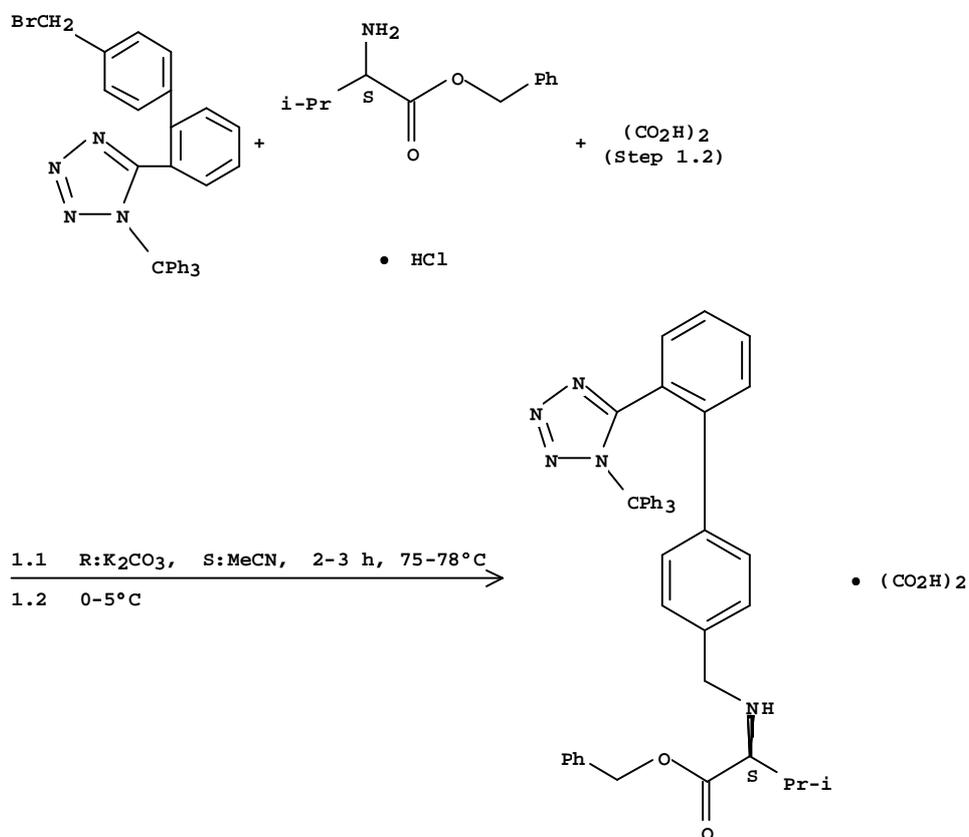
1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Tetrazole, 5-[4'-(bromomethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-1-(triphenylmethyl) – CAS: 124750-51-2

Reatante 2: L-Valine, phenylmethyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 2462-34-2

Reatante 3: Oxalic acid (8Cl); Aktisal; Aquisal; DeerClean; NSC 132055; NSC 151956; NSC 62774; NSC 76990; Ultraplast Activate S 52 – CAS: 144-62-7

Produto: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, ethanedioate (1:1) – CAS: 1017262-88-2



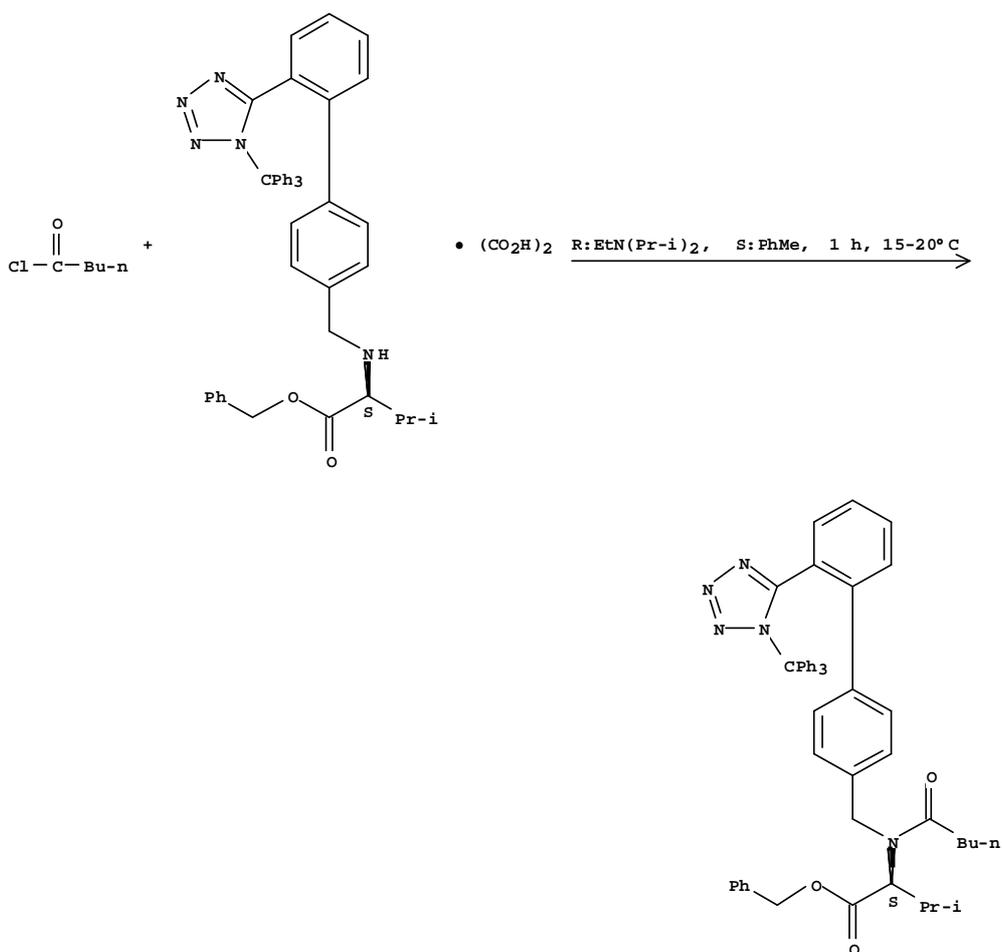
NOTE: Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

Reatante 2: L-Valine, N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl ester, ethanedioate (1:1) – CAS: 1017262-88-2

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-44-9

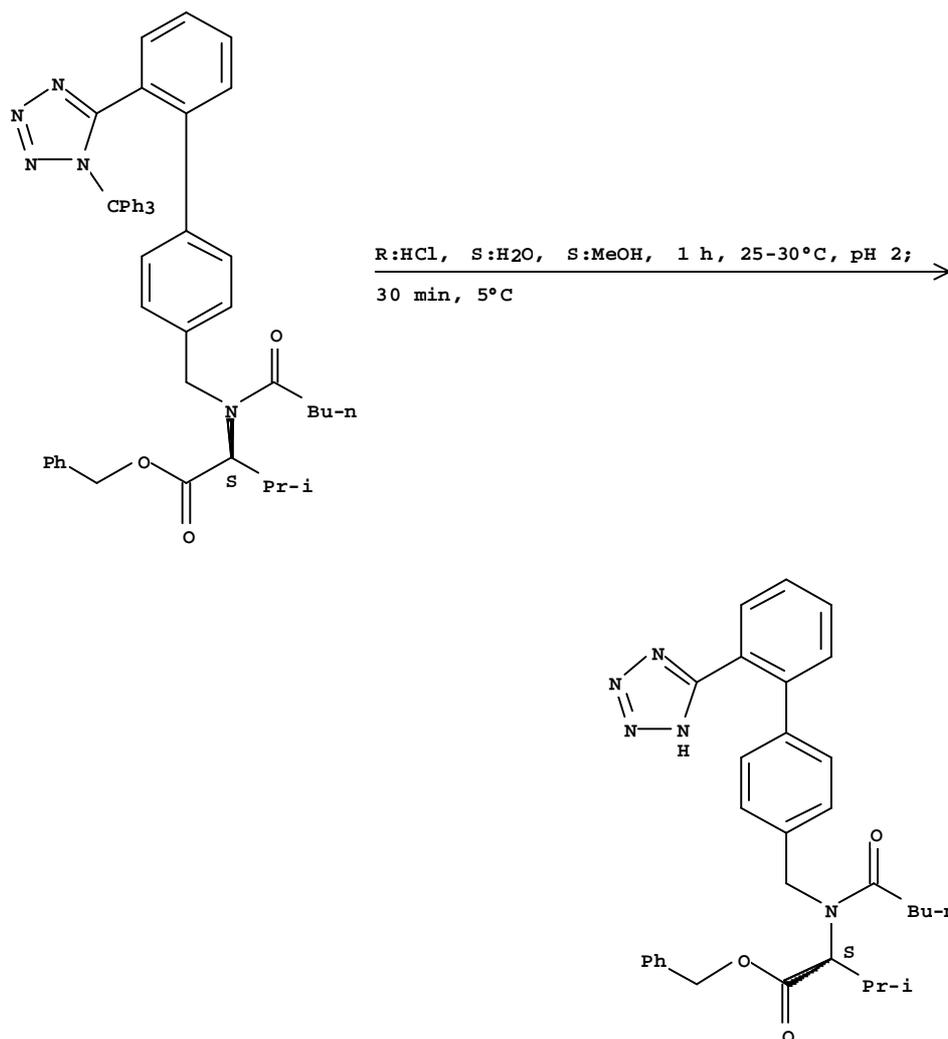


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-[1-(triphenylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137864-44-9

Produto: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137863-20-8

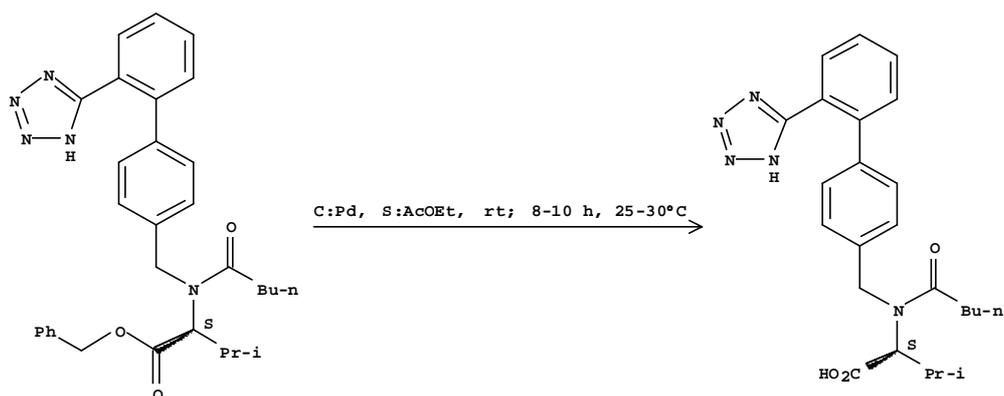


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

Reatante 1: L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, phenylmethyl Ester – CAS: 137863-20-8

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 30

Título: Process for the preparation of valsartan from oxazolidinone derivative.

Detentor: Quimica Sintetica, S.A., Spain

Número da Patente: WO 2008138871 A1

Ano: 2008

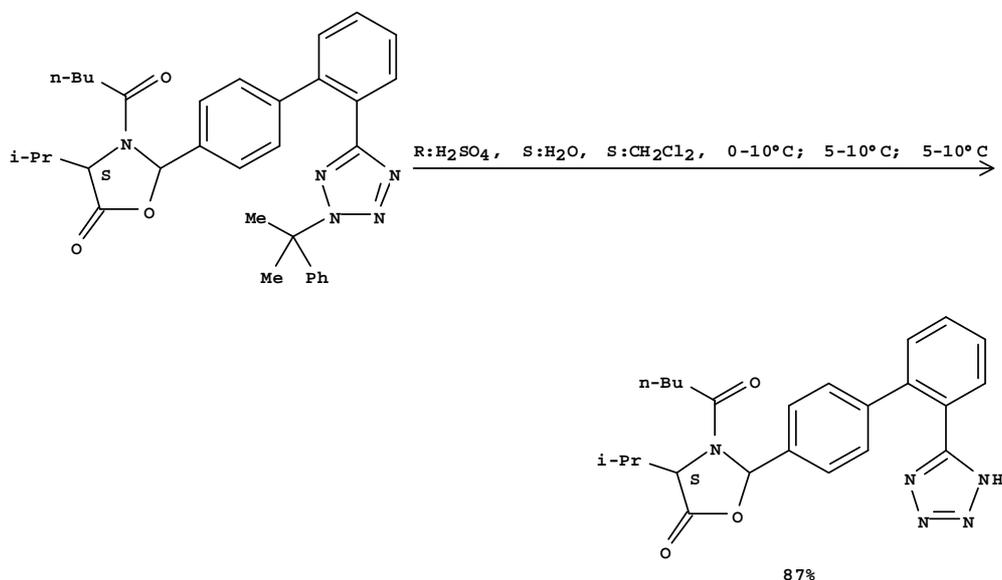
Resumo: A process for prepg. valsartan from oxazolidinones I (R is a protecting group, i.e., cumyl, trityl or t-Bu) comprises deprotection with concd. sulfuric acid and cleavage of the oxazolidinone ring by catalytic hydrogenation in the presence of an org. base, e.g., dicyclohexylamine. The process affords valsartan with an improved yield and purity, suitable for using as active ingredient in pharmaceutical compns.

A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em duas etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 5-Oxazolidinone, 4-(1-methylethyl)-2-[2'-[2-(1-methyl-1-phenylethyl)-2H-tetrazol-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]-3-(1-oxopentyl)-, (4S) – CAS: 1080555-70-9

Produto: 5-Oxazolidinone, 4-(1-methylethyl)-3-(1-oxopentyl)-2-[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-, (4S) – CAS: 1080555-76-5

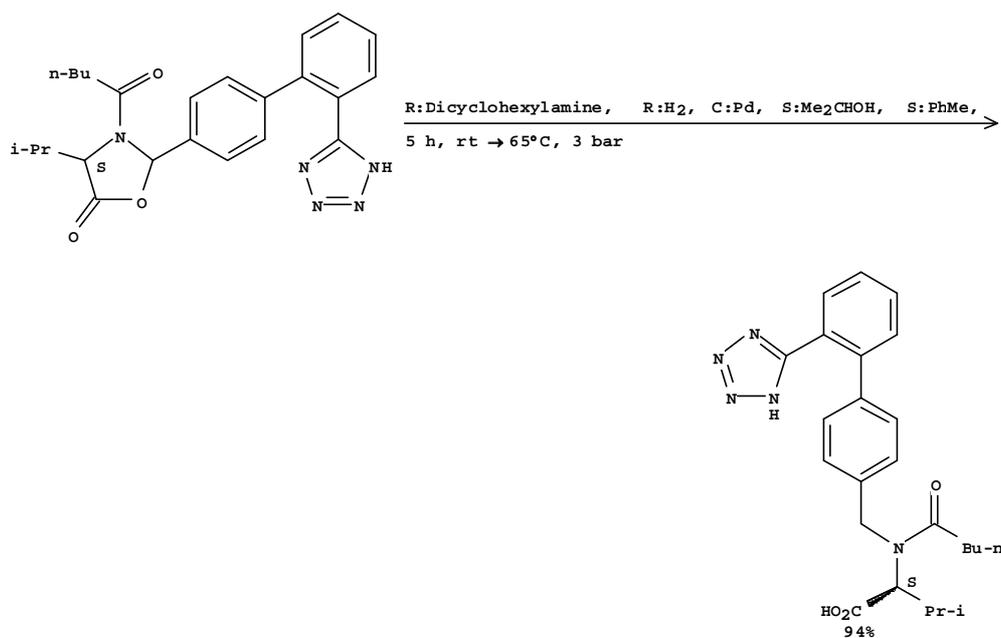


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: 5-Oxazolidinone, 4-(1-methylethyl)-3-(1-oxopentyl)-2-[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-, (4S) – CAS: 1080555-76-5

Produto: Valsartana



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 31

Título: Method for synthesizing valsartan.

Detentor: Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 101270096 A

Ano: 2008

Resumo: The title method comprises the steps of: (1) homogeneously mixing N-[(2'-cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)alkyl]-L-valine ester hydrochloride and the water soln. contg. an arom. solvent and carbonate, dropping valeryl chloride and an arom. solvent, stirring at 10-40° for 1-3 h, washing the org. layer with satd. sodium chloride soln., and pptg. N-(1-valeryl)-N-[4-[2-(5-cyano)phenyl]benzyl]-L-valine ester, and (2) dissolving in a solvent, adding metal azide and amine salt or Lewis acid, stirring to homogeneity, heating to 70-150°, reacting under refluxing for 10-50 h, cooling to room temp., adding satd. sodium chloride water soln., adding alkali water soln. into org. layer, reacting at 0-40° for 4-10 h, removing the org. layer, adding an arom. solvent into the alkali layer, washing, cooling to <0°, adjusting pH to 1-2 with hydrochloric acid, extg. with Et acetate, washing the org. layer with satd. sodium chloride water soln., distg. to remove partial Et acetate, cooling to crystallize, and filtering to obtain the final product. The method has wide raw material resources, simple process, no pollution, high yield, and low cost.

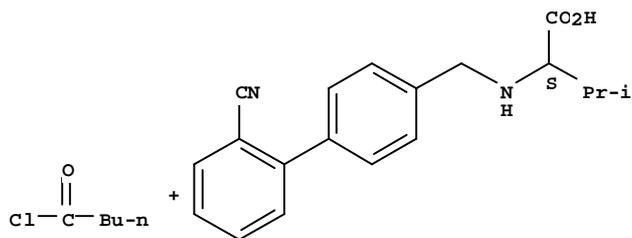
A patente explicita **uma rota de síntese** para a valsartana em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: Pentanoyl chloride – CAS: 638-29-9

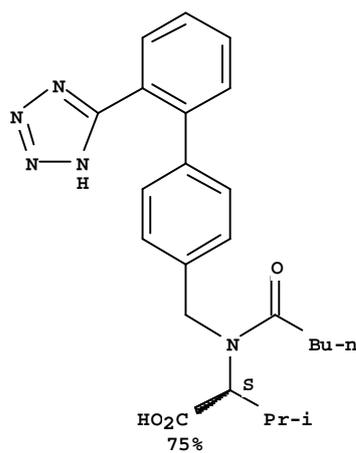
Reatante 2: L-Valine, N-[(2'-cyano[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-, hydrochloride (1:1)
– CAS: 1070968-85-2

Produto: Valsartana



• HCl
esters

- 1.1 R:Na₂CO₃, S:PhMe, S:H₂O, 2 h, 20-30°C;
1 h, 20-30°C
1.2 R:NaN₃, R:Et₃N-HCl, 20 h, reflux
1.3 R:KOH, S:H₂O, 4 h, 40°C
1.4 R:HCl, S:H₂O, 0°C, pH 1-2



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 5, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

Clopidogrel

O Clopidogrel apresentou 23 patentes contendo rota de síntese detalhada que serão apresentadas a seguir.

Patente 1

Título: Procedure for the preparation of methyl (+)-(S)- α -(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate

Detentor: Battula, Srinivasa Reddy, India

Número da Patente: EP 1980563 A1

Ano: 2008

Resumo: A process for the prepn. of Me (+)-(S)- α -(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno-[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate [(+)-clopidogrel] is presented comprising the following steps: (1) reacting 4,5,6,7-tetrahydro[3,2-c]thienopyridine with 2-(halophenyl)acetic acid deriv. (halo = bromo, chloro); (2) extg. the formed product (\square)-clopidogrel in a solvent such as CH₂Cl₂ or EtOAc from the reaction mixt. of step 1; (3) resoln. of (+/-) clopidogrel of step 2 with levorotatory camphorsulfonic acid and isolation of the (+)-clopidogrel camphorsulfonic acid salt; (4) purifying (+)-clopidogrel camphor salt; and (5) neutralization of the camphor salt of step 4 with aq. base in solvent and isolation of (+)-clopidogrel base by sepn. and solvent removal

A patente explicita **duas rota de síntese** para o clopidogrel em 2 etapas, sendo que apenas se diferem na primeira etapa.

Rota 1 (1.1)

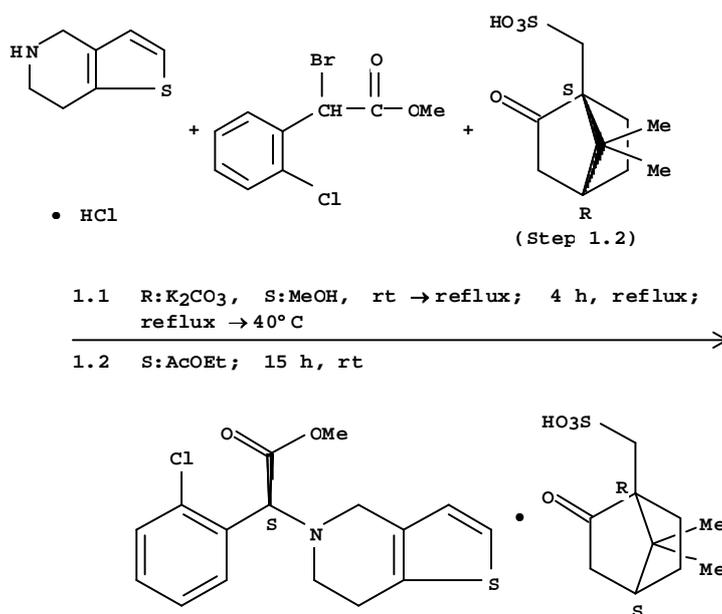
1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-, hydrochloride (1:1) – CAS: 28783-41-7

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -bromo-2-chloro-, methyl ester – CAS: 85259-19-4

Reatante 3: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R) – CAS: 3144-16-9

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1R,4S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 120202-68-8

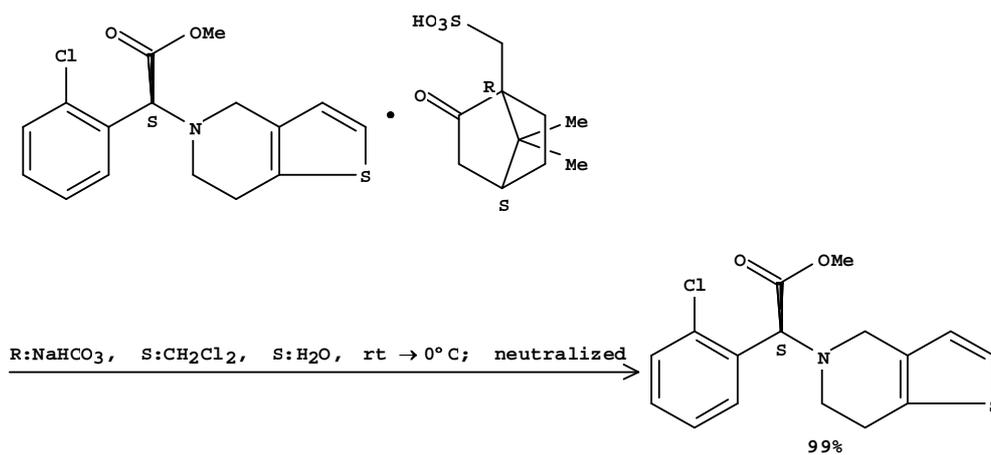


NOTE: Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2^a Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1R,4S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 120202-68-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: optimization study,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (1.2)

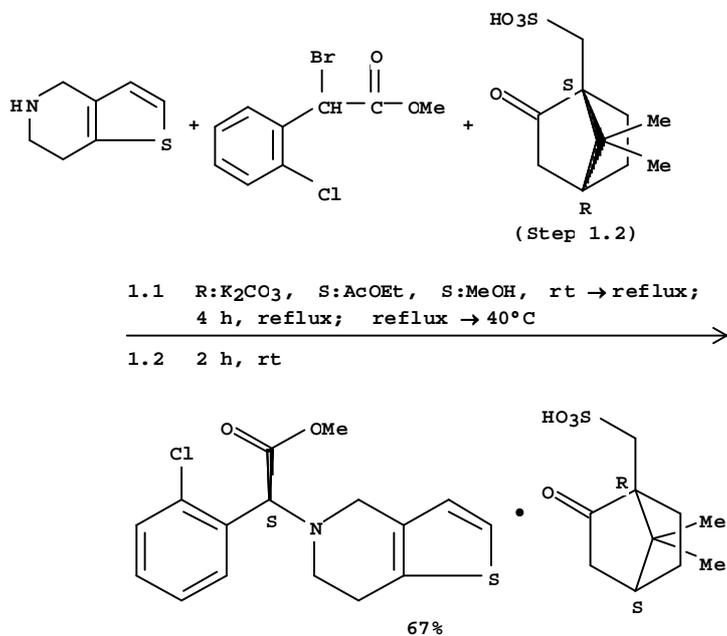
1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 54903-50-3

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -bromo-2-chloro-, methyl Ester – CAS: 85259-19-4

Reatante 3: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R) – CAS: 3144-16-9

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1R,4S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 120202-68-8

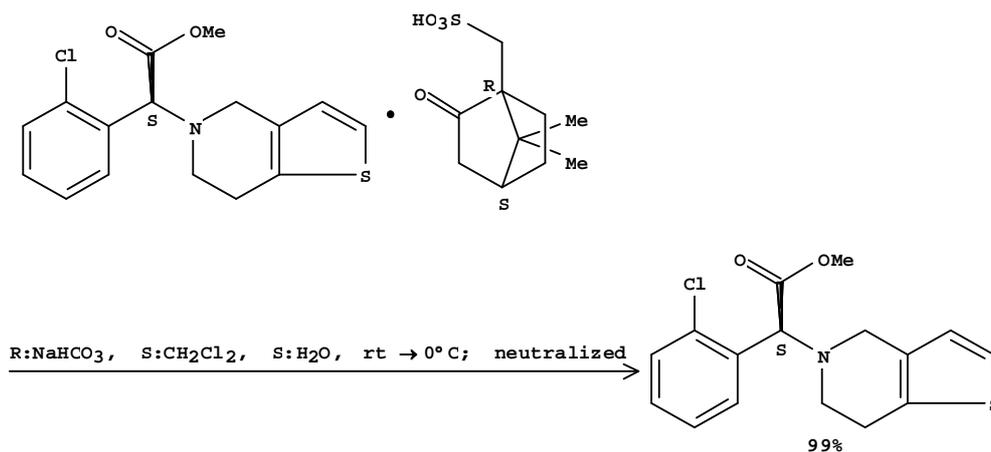


NOTE: optimization study,
Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1R,4S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 120202-68-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: optimization study,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 2

Título: Process for preparation of (S)-(+)-clopidogrel

Detentor: SK Chemicals Co., Ltd., S. Korea

Número da Patente: WO 2008018779 A1

Ano: 2008

Resumo: The present invention relates to a process for the prepn. of (S)-(+)-clopidogrel in high yield by means of racemization of filtrate, and particularly to a process comprising: (a) conducting an optical resolu. by converting racemic carboxylic acid of clopidogrel to a diastereomer salt using (+)-cinchonine; (b) prepg. carboxylic acid of (S)-(+)-clopidogrel by extn. using an appropriate solvent under an acidic condition; (c) prepg. optically pure (S)-(+)-clopidogrel by reacting the carboxylic acid of (S)-(+)-clopidogrel with methanol. The filtrate, after collecting the diastereomer salt as solid ppts. in step (a) above, is recycled after being converted to a racemic carboxylic acid of clopidogrel via racemization under a basic condition, thereby maximizing the yield of (S)-(+)-clopidogrel. The title process for the prepn. of (S)-(+)-clopidogrel is advantageous both environmentally and economically.

A patente explicita **duas rota de síntese** para o clopidogrel em uma etapa cada.

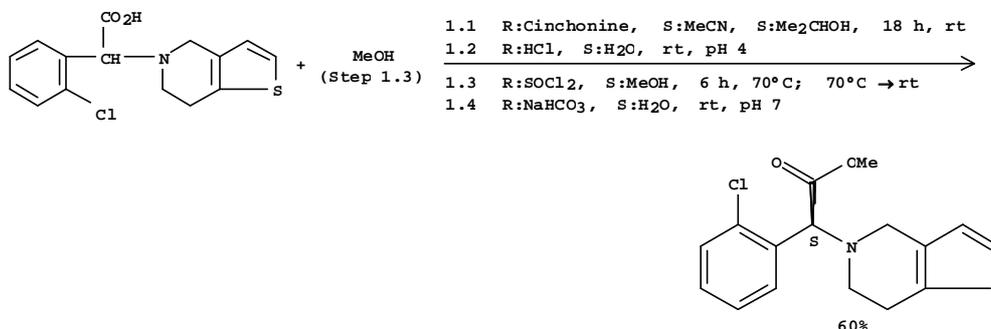
Rota 1 (2.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 90055-55-3

Reatante 2: Methanol – CAS: 67-56-1

Produto: Clopidogrel



NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Reagents: 4, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 4

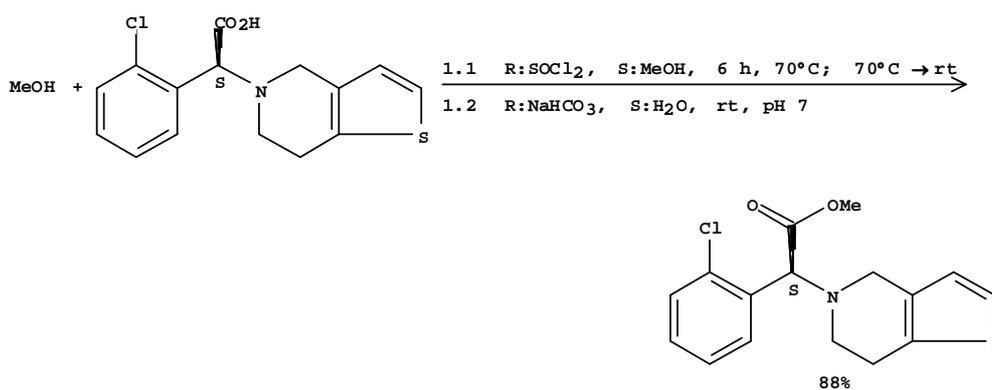
Rota 2 (2.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: Methanol – CAS: 67-56-1

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) - CAS: 144457-28-3

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 3

Título: An improved process for the preparation of clopidogrel and its pharmaceutically-acceptable salts.

Detentor: MSN Laboratories Limited, India

Número da Patente: WO 2008004249 A2

Ano: 2008

Resumo: An improved process for the prepn. of clopidogrel and its pharmaceutically-acceptable salts, esp. the HCl and HBr salts, involves addn. of a suitable acid to clopidogrel base in a solvent and isolation of the salts. Thus, aq. HBr was slowly added to clopidogrel base dissolved in cyclohexane and the mixt. stirred for 14 h at 25-35°C. The filtered pptd. solid was washed with a mixt. of cyclohexane and iso-Pr alc. and dried to afford clopidogrel hydrobromide having a plate morphol. Clopidogrel was prepd. by treating (S)-Me [[2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino](2-chlorophenyl)acetate with formalin methanol soln. in the presence of p-toluenesulfonic acid at 50-55°C for 28 h.

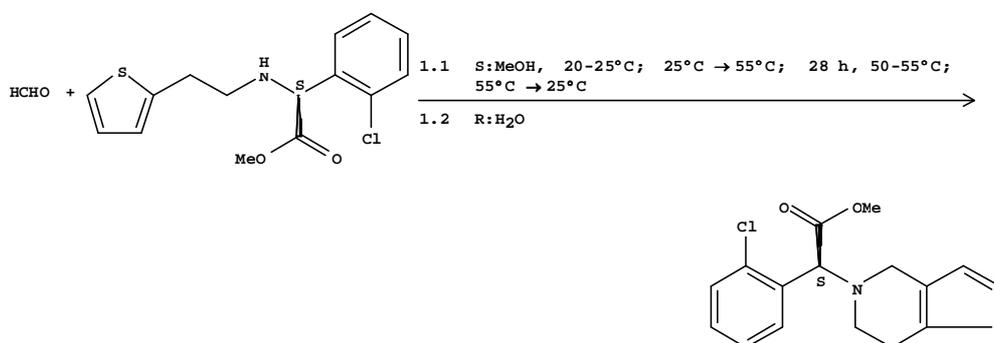
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8

Produto:



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 4

Título: An improved process for the preparation of Clopidogrel

Detentor: Orchid Chemicals & Pharmaceuticals, Limited, India

Número da Patente: WO 2007144729 A1

Ano: 2007

Resumo: The present invention relates to an improved process for the prepn. of Clopidogrel, Me (2S)-(2-chlorophenyl)(6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl)acetate. More particularly, the present invention relates to an improved process for the prepn. of Clopidogrel intermediate, Me (2S)-(+)-(2-chlorophenyl)-N-[2-(2-thienyl)ethyl]glycinate or its salt, using triethylamine as an org. base in the absence of an org. solvent.

A patente explicita **quatro rotas de síntese** para o clopidogrel. A primeira e a segunda rotas possuem 2 etapas cada, e a segunda e terceira rota possuem 1 etapa apenas.

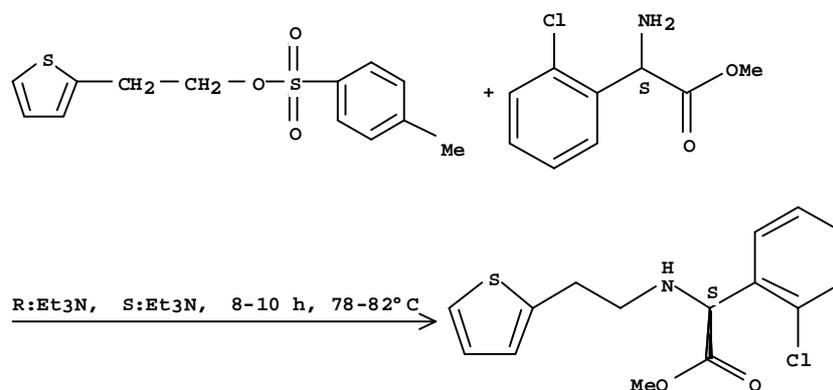
Rota 1 (4.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-14-0

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8



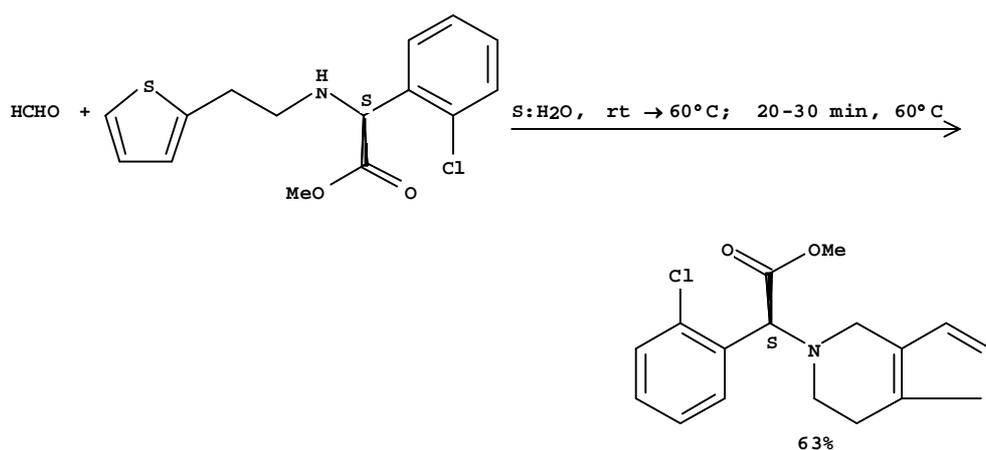
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehide – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

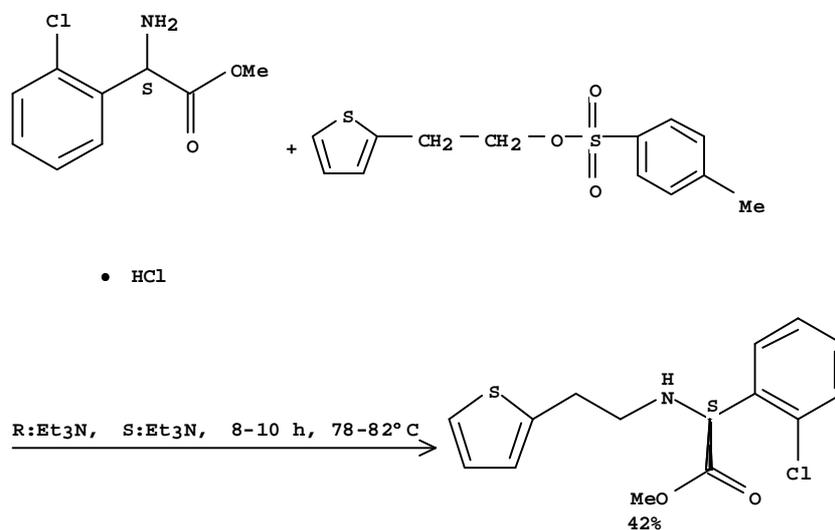
Rota 2 (4.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 213018-92-9

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8



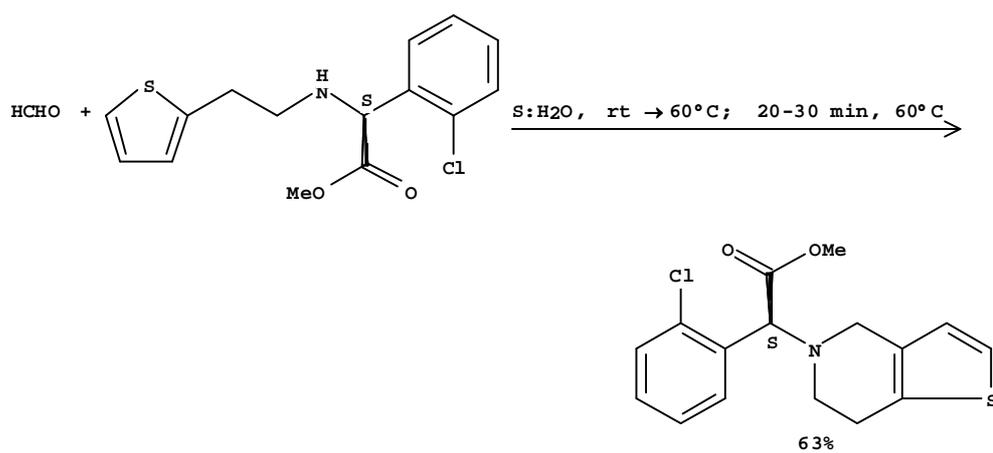
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 3 (4.3)

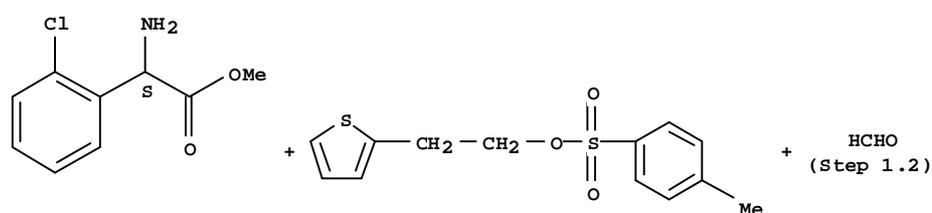
1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 213018-92-9

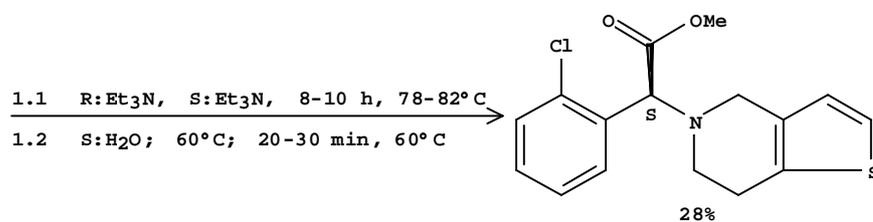
Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Reatante 3: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Produto: Clopidogrel



• HCl



NOTE: Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Rota 4 (4.4)

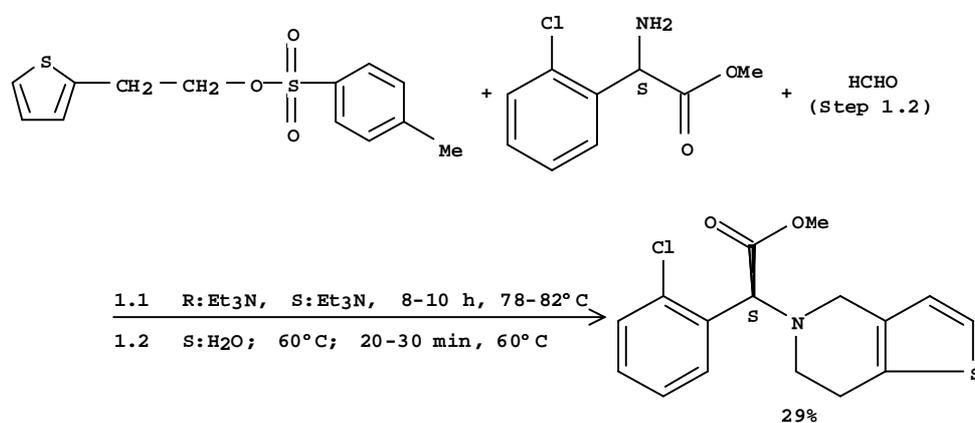
1ª Etapa:

Reatante 1: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-14-0

Reatante 3: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 5

Título: Preparation of (S)-(+)-clopidogrel.

Detentor: Cadila Healthcare Limited, India

Número da Patente: WO 2007144895 A1

Ano: 2007

Resumo: A process for the prepn. of Me (+)-(S)-clopidogrel (I) is disclosed. The process comprises a) contacting a carboxamide with sulfonic acid(s) such as benzene- or methanesulfonic acid and methanol; b) refluxing or heating the reaction mixt. to elevated temp. for 2-40 h; c) basifying the salt using suitable base(s) and evapg. the solvent.

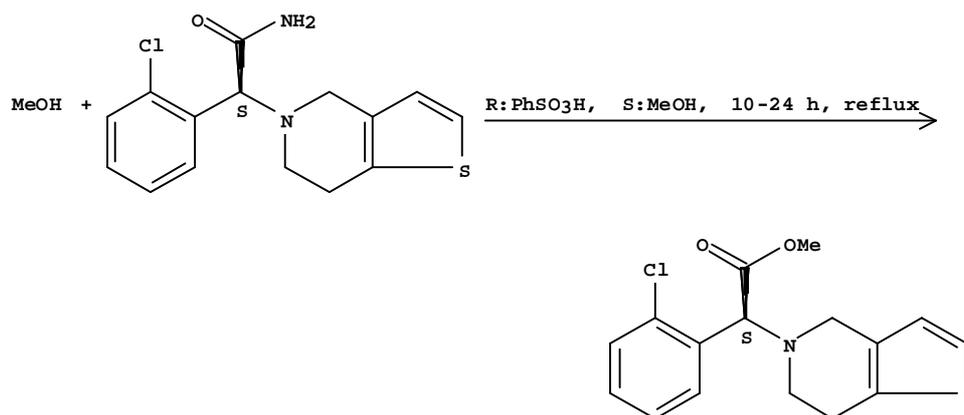
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: Methanol – CAS: 67-56-1

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 444728-13-6

Produto: Clopidogrel



NOTE: Alternative preparations shown,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 6

Título: Process for preparation of clopidogrel and analogues.

Detentor: Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Peop. Rep. China; Chengdu Organic Chemicals Co., Ltd., Chinese Academy of Sciences

Número da Patente: WO 2007028337 A1

Ano: 2007

Resumo: This invention provides a process for prepg. optically active clopidogrel and its analogs I [wherein X = H, F, Cl, Br, or I] comprising kinetic resoln. of racemates. For example, racemic 2-chlorophenyl-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyrid-5-yl)acetonitrile (prepn. given) was methylated with di-Me sulfate in the presence of potassium hydroxide and triethylbenzylammonium chloride to give racemic clopidogrel. The obtained racemic clopidogrel was reacted with D-camphorsulfonic acid to give (S)-clopidogrel salt with high purity. The (R)-clopidogrel can be recycled by racemization in aq. soln. in the presence of base and phase transfer catalyst.

A patente explicita **duas rota de síntese** para o clopidogrel em quatro etapas, sendo que se diferem apenas na primeira e segunda etapas.

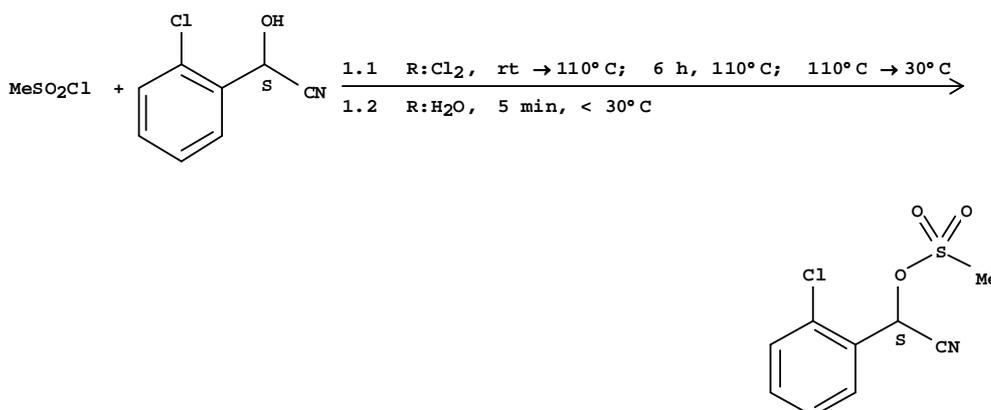
Rota 1 (6.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Methanesulfonyl chloride – CAS: 124-63-0

Reatante 2: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -hydroxy-, (α S) – CAS: 52923-20-3

Produto: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -[(methylsulfonyl)oxy]-, (α S) – CAS: 929200-25-9



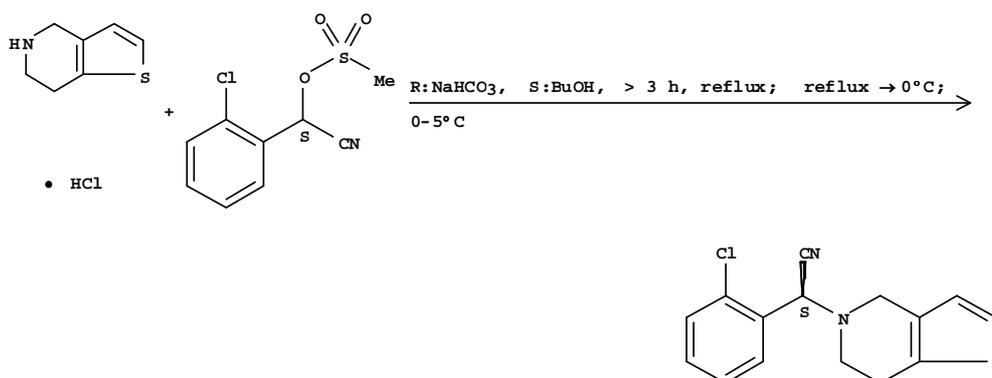
NOTE: green chemistry, Cl₂ gas used in stage 1,
Reactants: 2, Reagents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-, hydrochloride (1:1) – CAS: 28783-41-7

Reatante 2: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -[(methylsulfonyl)oxy]-, (α S) – CAS: 929200-25-9

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 444728-17-0

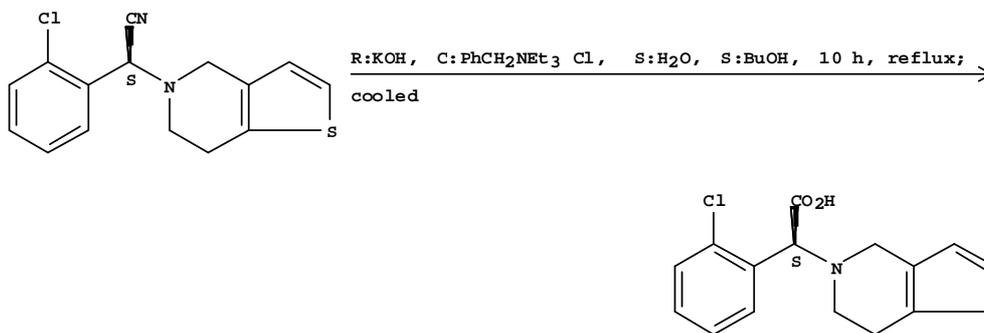


NOTE: green chemistry,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 444728-17-0

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, potassium salt (1:1), (α S) – CAS: 929250-05-5



• K

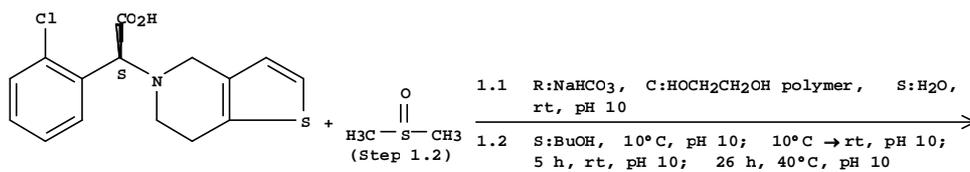
NOTE: green chemistry, phase transfer catalyst used, key intermediate,
Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

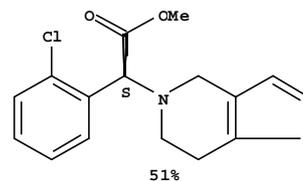
Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, potassium salt (1:1), (α S) – CAS: 929250-05-5

Reatante 2: Methane, 1,1'-sulfinylbis – CAS: 67-68-5

Produto: Clopidogrel



• K



NOTE: green chemistry, phase transfer catalyst used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

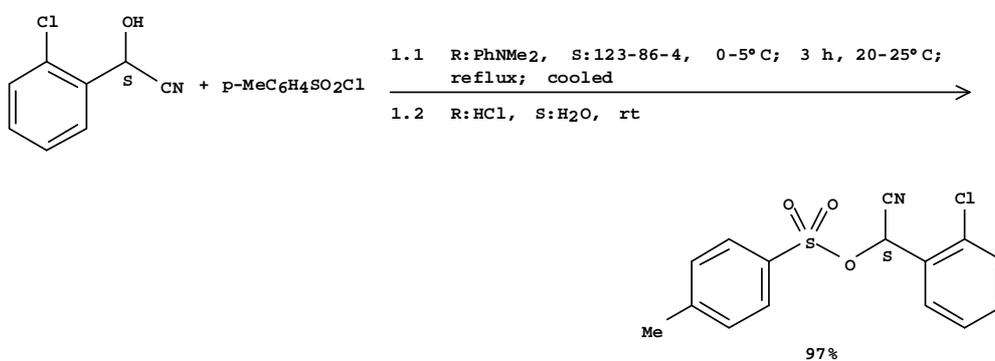
Rota 2 (6.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -hydroxy-, (α S) – CAS: 52923-20-3

Reatante 2: Benzenesulfonyl chloride, 4-methyl – CAS: 98-59-9

Produto: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -[[4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]-, (α S) – CAS: 929200-20-4



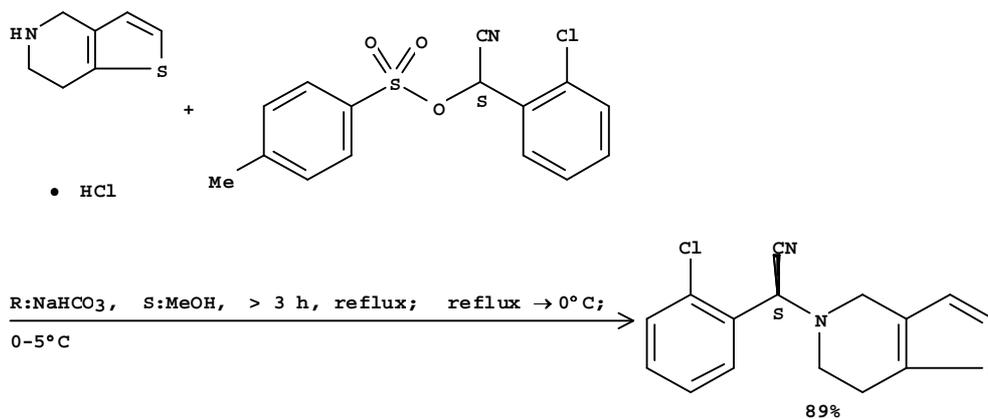
NOTE: green chemistry,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-, hydrochloride (1:1) – CAS: 28783-41-7

Reatante 2: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -[[4-methylphenyl]sulfonyl]oxy-, (α S) – CAS: 929200-20-4

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 444728-17-0

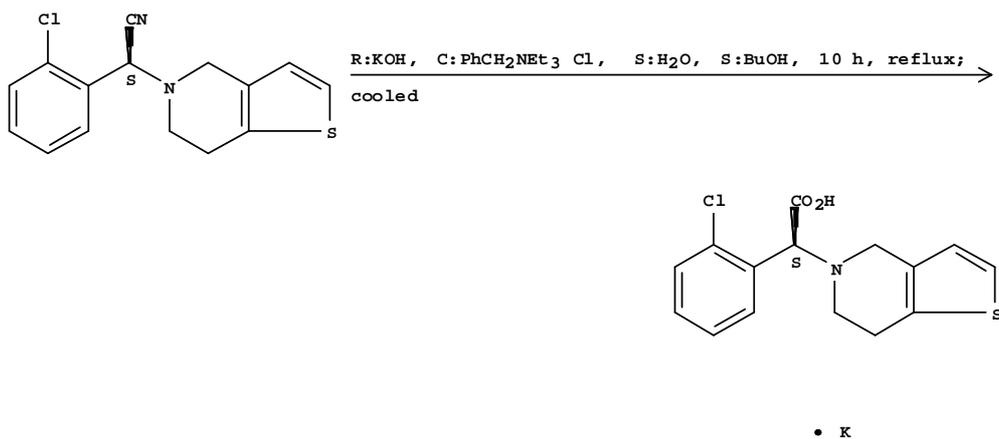


NOTE: green chemistry,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 444728-17-0

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, potassium salt (1:1), (α S) – CAS: 929250-05-5



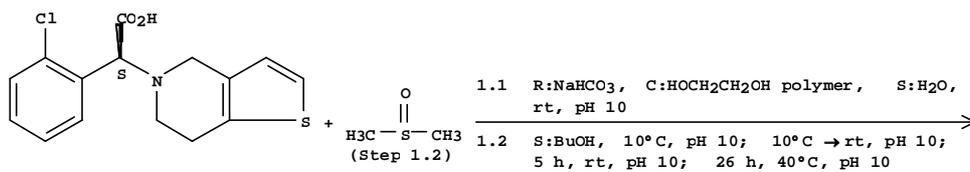
NOTE: green chemistry, phase transfer catalyst used, key intermediate,
Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

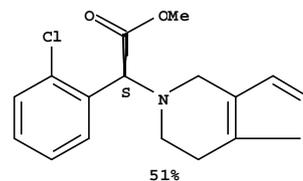
Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, potassium salt (1:1), (α S) – CAS: 929250-05-5

Reatante 2: Methane, 1,1'-sulfinylbis – CAS: 67-68-5

Produto: Clopidogrel



• K



NOTE: green chemistry, phase transfer catalyst used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 7

Título: Process for preparation of (S)-clopidogrel and its salts.

Detentor: Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 101045731 A

Ano: 2007

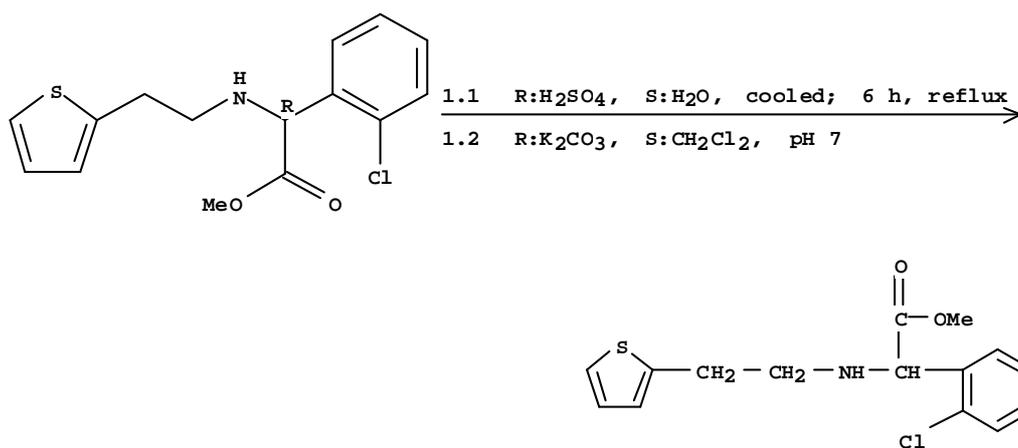
Resumo: The title method comprises the steps of: (1) dissolving racemic Me α -(2-(2-thienyl)ethylamino)- α -(2-chlorophenyl)acetate (I) hydrochloride in water, adding dichloromethane, stirring, adjusting pH value with sodium bicarbonate or potassium bicarbonate to 7-8 to form two layers, combining org. phase, washing org. phase with water, drying the org. phase with anhyd. sodium sulfate or potassium sulfate, and vacuum-distg. to obtain oily substance, (2) dissolving the oily substance obtained in step 1 in 2-propanol, adding L-tartaric acid, heating to 45-55° with stirring, keeping temp. for 0.5 h, slowly cooling to 30-40°, adding crystal seed, stirring overnight at room temp., cooling to 15-20°, stirring for 4 h, vacuum-filtering solid, washing, and drying to obtain L-tartaric acid salt of (+)-I, (3) vacuum-distg. the mother liq. after vacuum-filtering to obtain residue, performing treatment of residue according to step 1 procedure to obtain product, dissolving the above product with anhyd. methanol, dropping sodium methoxide in ice bath, slowly heating to room temp., and stirring overnight, (4) dropping concd. sulfuric acid to the mixed soln. obtained in step 3 in ice bath, refluxing for 6 h, immediately pouring the reaction soln. into ice-water, adding dichloromethane, repeating step 1 to obtain product, dissolving the above product with Et acetate, dropping concd. hydrochloric acid in ice bath to form salt. Treatment of L-tartaric acid salt of (+)-I with aq. NaHCO₃, followed by the reaction with formaldehyde to give (S)-clopidogrel. This method has the advantages of simple reaction route, short cycle period, low cost and high product purity, and also can decrease reaction toxicity and equipment corrosion by using sulfuric acid to replace thionyl chloride.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em cinco etapas

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α R) – CAS: 141109-23-1

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 141109-18-4



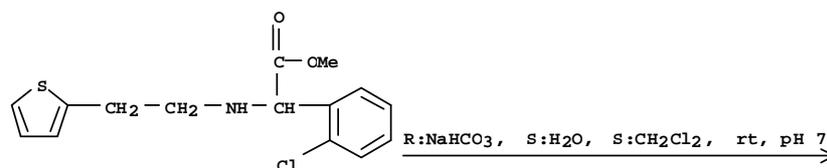
• HCl

NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

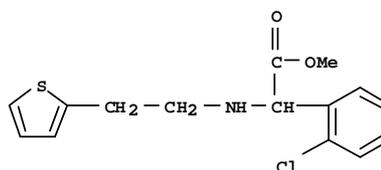
2ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 141109-18-4

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester – CAS: 141109-26-4



• HCl



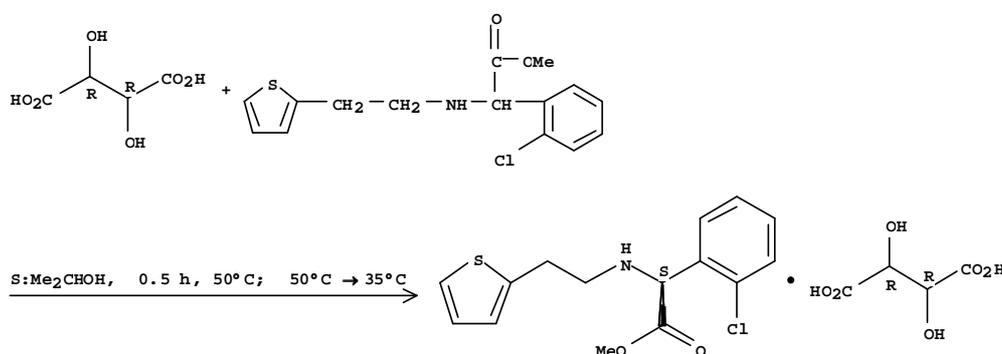
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Butanedioic acid, 2,3-dihydroxy- (2R,3R) – CAS: 87-69-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester – CAS: 141109-26-4

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) – CAS: 141109-22-0

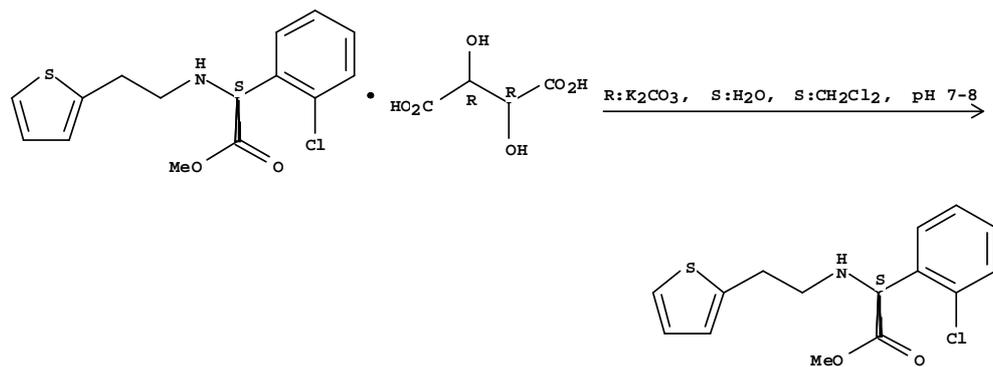


NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) – CAS: 141109-22-0

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8



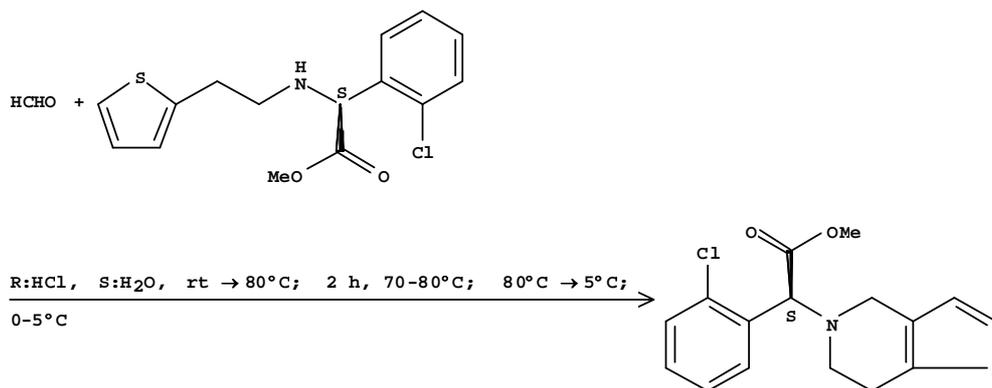
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehide – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 8

Título: Process for preparation of clopidogrel and its salt.

Detentor: Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 100999525 A

Ano: 2007

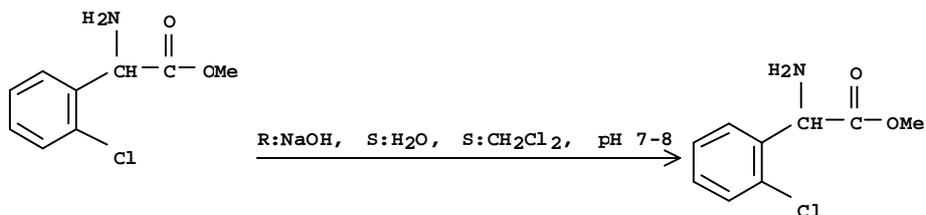
Resumo: The title method comprises the steps of: (1) dissolving racemic Me o-chlorophenylglycinate hydrochloride in water, adding dichloromethane, adjusting pH value to 7-8 with sodium hydrogen carbonate and/or potassium hydrogen carbonate under stirring, sepg. to obtain org. phase, washing with water, drying with anhyd. sodium sulfate and/or potassium sulfate, and vacuum-drying to obtain Me o-chlorophenylglycinate, (2) dissolving with isopropanol, adding L-tartaric acid, stirring for 30 min, adding a crystal seed, stirring at normal temp. for over night, cooling to 15-20 °C, stirring for 4 h, vacuum-filtrating, and drying to obtain tartrate of Me (S)-o-chlorophenylglycinate, (3) vacuum-evapg. the filtrate obtained in step 2, treating by the process of step 1, dissolving with methanol, placing into an ice bath, dropping sodium methoxide soln., heating naturally, and stirring at normal temp. for over night, (4) placing the crystals obtained in step 2 into the ice bath, dropping concd. sulfuric acid, refluxing for 4 h, adding into ice water, adding dichloromethane, treating by the process of step 1, dissolving with acetone, placing in the ice bath, dropping concd. hydrochloric acid, vacuum-filtrating to obtain solid phase, washing with cold acetone, and drying to obtain hydrochloride of Me (S)-o-chlorophenylglycinate, (5) repeating steps 1-4, and (6) prepg. clopidogrel with obtained tartrate of Me (S)-o-chlorophenylglycinate. This invention has easy process flow, short circulation period, low cost, low toxicity and corrosion, and high product purity.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em cinco etapas

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 141109-17-3

Produto: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester – CAS: 141109-13-9



• HCl

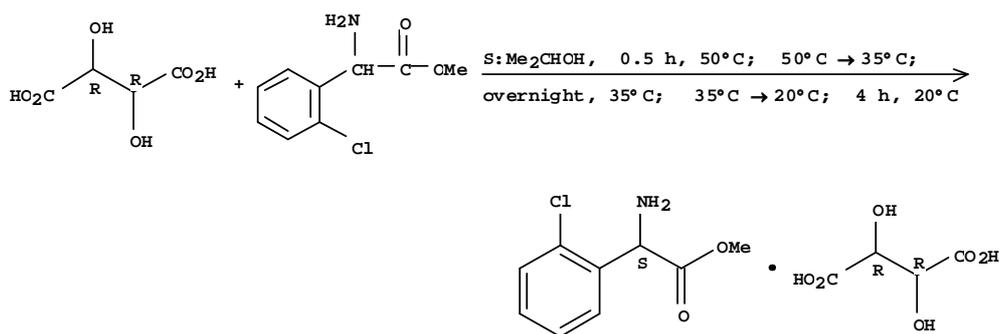
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Butanedioic acid, 2,3-dihydroxy- (2R,3R) – CAS: 87-69-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester – CAS: 141109-13-9

Produto: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α S)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) – CAS: 141109-15-1

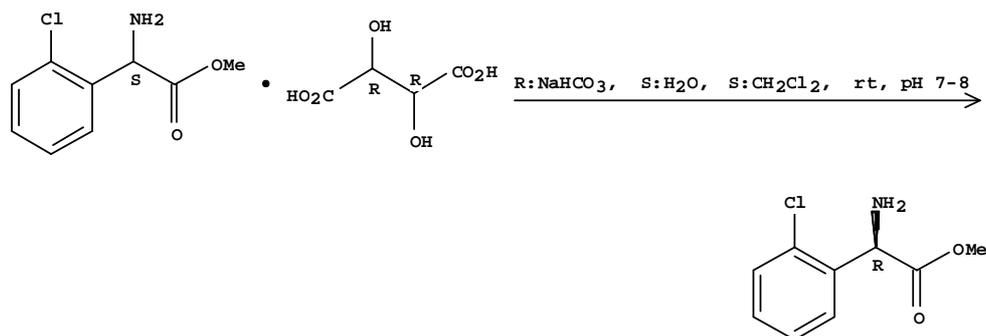


NOTE: stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α S)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) – CAS: 141109-15-1

Produto: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α R) – CAS: 141109-16-2



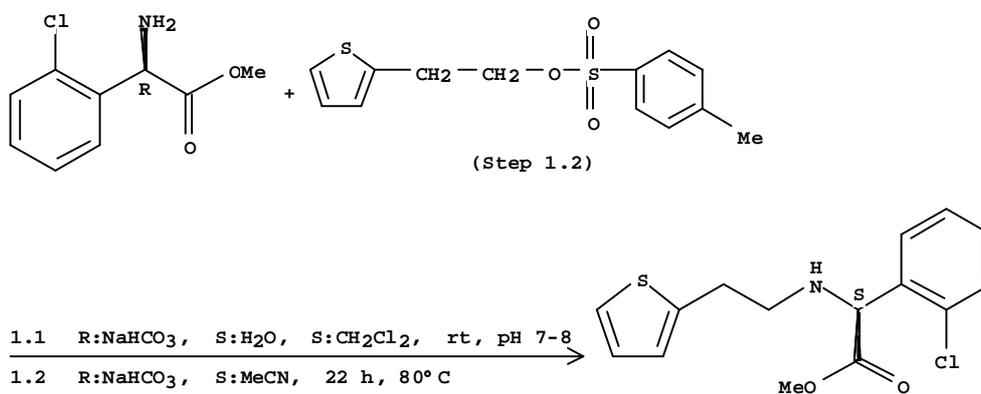
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α R) – CAS: 141109-16-2

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 141109-19-5



• HCl

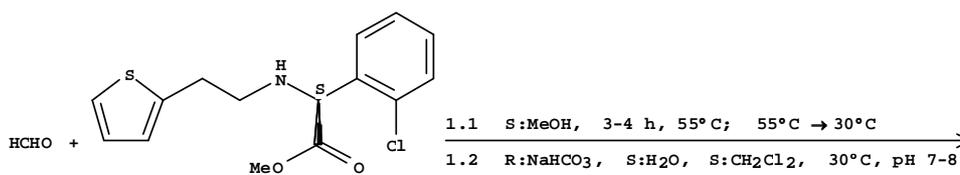
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

5ª Etapa:

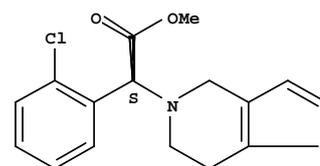
Reatante 1: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 141109-19-5

Produto: Clopidogrel



• HCl



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 9

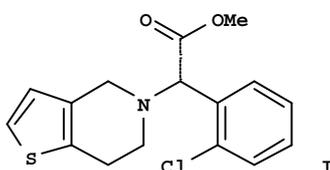
Título: Process for the preparation of (S)-(+)-clopidogrel by optical resolution.

Detentor: Sk Chemicals Co., Ltd., S. Korea

Número da Patente: WO 2007074995 A1

Ano: 2007

Resumo: The present invention relates to a process for the prepn. of (S)-(+)-clopidogrel by an optical resolu. and, more particularly, to a process for the prepn. of (S)-(+)-clopidogrel represented by the formula I with high optical purity by converting a clopidogrel racemic carboxylic acid into a diastereomeric salt using a (+)-cinchonine for optical resolu., extg. an (S)-(+)-clopidogrel carboxylic acid from the diastereomeric salt using a suitable solvent under an acidic conditions, and then reacting the (S)-(+)-clopidogrel carboxylic acid with methanol.



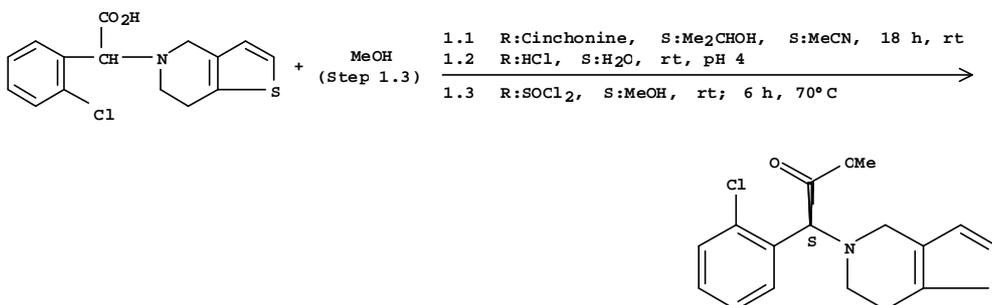
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 90055-55-3

Reatante 2: Methanol – CAS: 67-56-1

Produto: Clopidogrel



NOTE: Resolution, stereoselective,
Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 4,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 10

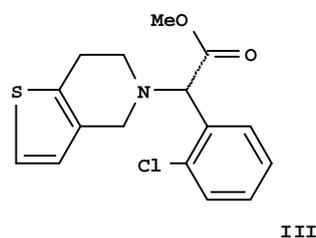
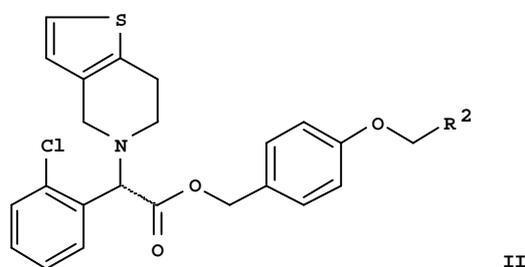
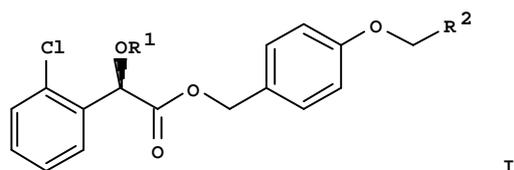
Título: Process for the preparation of (S)-(+)-clopidogrel on a solid-phase

Detentor: SK Chemicals Co., Ltd., S. Korea

Número da Patente: WO 2007073095 A1

Ano: 2007

Resumo: A process for solid phase synthesis of an S-(+)-clopidogrel comprising the prepn. of sulfonylated resin (I) (R1 = SO₂Ph; R2 = polymer support for solid-phase reaction) by sulfonylating a hydroxy resin I (R1 = H; R2 = polymer support for solid-phase reaction), following by prepn. of resin compd. (II) by reacting the sulfonylated resin I (R1 = SO₂Ph; R2 = polymer support for solid-phase reaction) with 4,5,6,7-tetrahydro[3,2-c]thienopyridine hydrochloride and sepn. of the S-(+)-clopidogrel (III) from the polymer support by Me esterification is developed. Resin I (R1 = H; R2 = polymer support for solid-phase reaction) was prepd. by bromination of Wang resin to form a brominated resin and then subjected to a bonding reaction with (R)-2-chloromandelic acid or by direct bonding of I (R1 = H; R2 = polymer support for solid-phase reaction) with (R)-2-chloromandelic acid. Thus, S-(+)-clopidogrel was prepd. by successive solid-phase reactions starting from Wang resin according to described method in 84% yield with 98% e.e optical purity.



A patente explicita **duas rota de síntese** para o clopidogrel. A primeira rota possui 2 etapas, enquanto que a segunda rota apenas uma.

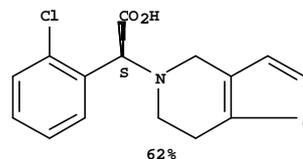
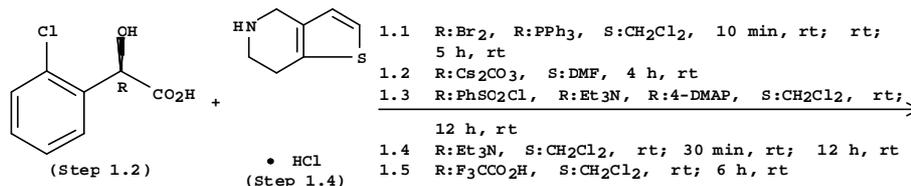
Rota 1 (10.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, (α R) – CAS: 52950-18-2

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-, hydrochloride (1:1) – CAS: 28783-41-7

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 144457-28-3



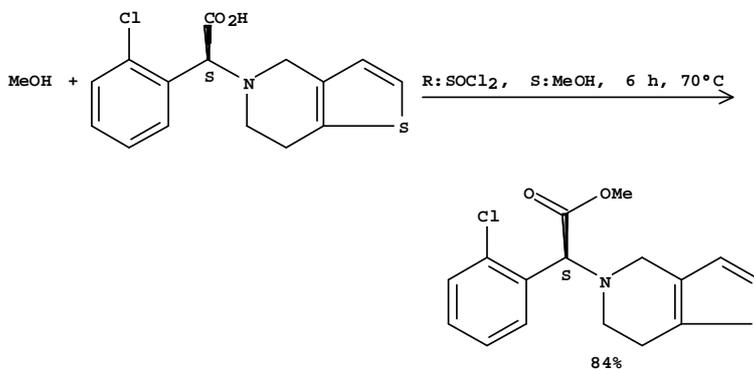
NOTE: First stage attachment to Wang resin, Cleavage from resin last stage, solid-supported reaction, stereoselective, Reactants: 2, Reagents: 7, Solvents: 2, Steps: 1, Stages: 5

2ª Etapa:

Reatante 1: Methanol – CAS: 67-56-1

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, (α S) – CAS: 144457-28-3

Produto: Clopidogrel



NOTE: stereoselective, Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (10.2)

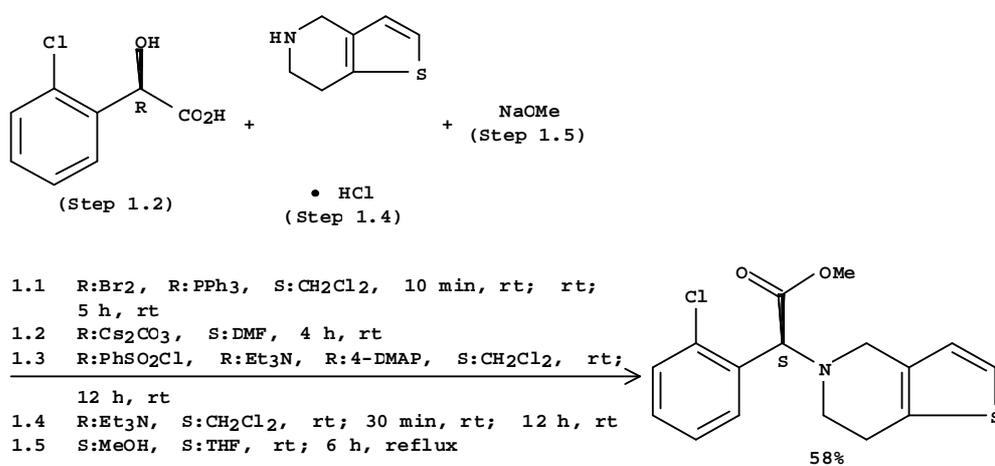
1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, (α R) – CAS: 52950-18-2

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-, hydrochloride (1:1) – CAS: 28783-41-7

Reatante 3: Methanol, sodium salt (1:1) – CAS: 124-41-4

Produto: Clopidogrel



NOTE: First stage attachment to Wang resin, Cleavage from resin last stage, solid-supported reaction, stereoselective, Reactants: 3, Reagents: 6, Solvents: 4, Steps: 1, Stages: 5

Patente 11

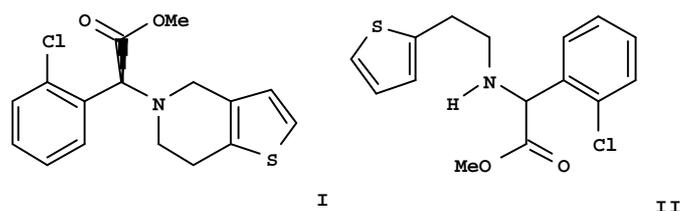
Título: Preparation of clopidogrel.

Detentor: Zydus Research Center, Cadila Health Care Ltd., India

Número da Patente: IN 193668 A1

Ano: 2004

Resumo: A process for the prepn. of title compd. I and its pharmaceutically acceptable salts was disclosed. For example, 1,3-dioxalane/HCL mediated cyclization of amine II hydrochloride afforded the racemate of clopidogrel in 95% yield.



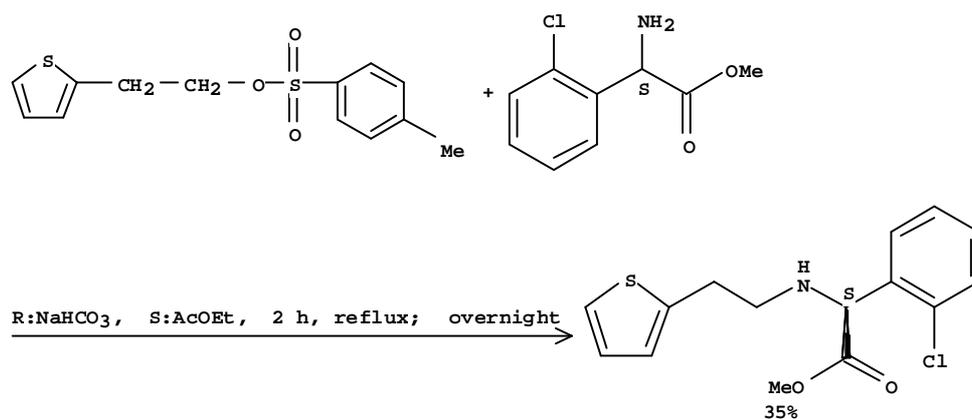
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em duas etapas

1ª Etapa:

Reatante 1: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α-amino-2-chloro-, methyl ester, (αS) – CAS: 141109-14-0

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro-α-[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (αS) – CAS: 141109-20-8



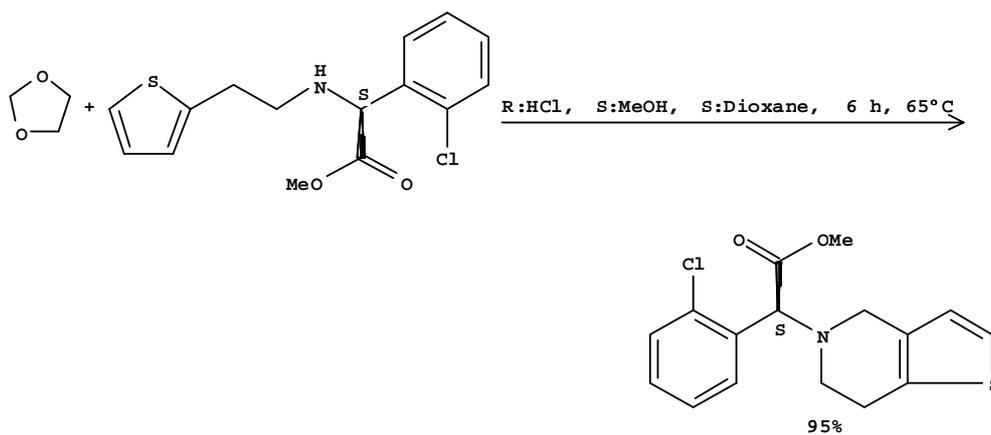
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: 1,3-Dioxolane – CAS: 646-06-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-20-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 12

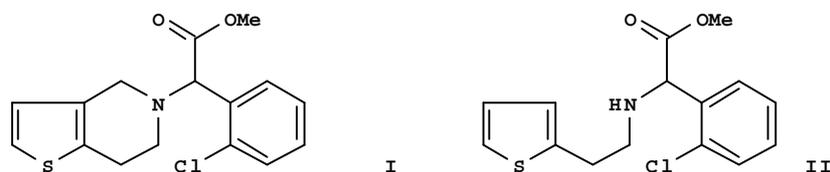
Título: Process for preparation of methyl (+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate (clopidogrel) via cyclocondensation of methyl (+)- α -(2-thienylethylamino)-N-(2-chlorophenyl)acetate salt with paraformaldehyde in the presence of catalytic hydrochloric acid

Detentor: RPG Life Sciences Limited, India).

Número da Patente: WO 2007032023 A2

Ano: 2007

Resumo: A process for prepn. of clopidogrel (I) comprises reaction of Me (S)- α -(2-thienylethylamino)-N-(2-chlorophenyl)acetate (II) salt with H₂CO in H₂O in the presence of catalytic hydrochloric acid under heating followed by sepn. of the aq. layer from the sticky mass, extn. of the aq. layer with petroleum ether or hexane at pH 2-3, and concn. of the org. layer. Thus, II.HCl, H₂CO, and cat. HCl were heated together in H₂O at 78-80° for 2 h; the aq. layer was sepd. and extd. twice with petroleum ether to give after concn. 83.57% I of 99.90% purity.



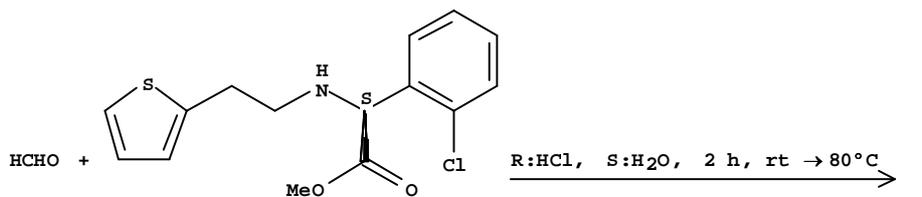
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em uma etapa

1ª Etapa:

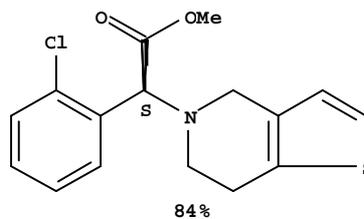
Reatante 1: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 141109-19-5

Produto: Clopidogrel



• HCl



NOTE: alternative preparation shown, paraformaldehyde used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 13

Título: Process for preparing clopidogrel using cyanidase.

Detentor: Huaibei Huike Pharmaceutical Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 1778936 A

Ano: 2006

Resumo: The title process includes: (1) carrying out the reaction between 2-chlorobenzaldehyde and hydrocyanic acid or between 2-methyl-2-hydroxypropionitrile to obtain racemic (±)-2-(2'-chlorophenyl)-2-hydroxyacetonitrile, and hydrolyzing with cyanidase or directly hydrolyzing a soln. contg. 2-chlorobenzaldehyde and hydrocyanic acid with the cyanidase to obtain (R)-mandelic acid, (2) esterifying the (R)-mandelic acid to obtain Me (R)-mandelate, (3) carrying out the action between Me (R)-mandelate and sulfonyl halide or sulfonic anhydride to obtain methyl-(R)-2-phenylsulfonyl-2-(2'-chlorophenyl) acetate, and (4) carrying out the action between 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine or N,N-bis(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinyl) methane and methyl-(R)-2-phenylsulfonyl-2-(2'-chlorophenyl) acetate to obtain (S)-clopidogrel enantiomer.

A patente explicita **três rotas de síntese** para o clopidogrel. A primeira e a segunda rotas possuem 5 etapas consecutivas e se diferem apenas na primeira etapa. A terceira rota possui 4 etapas consecutivas.

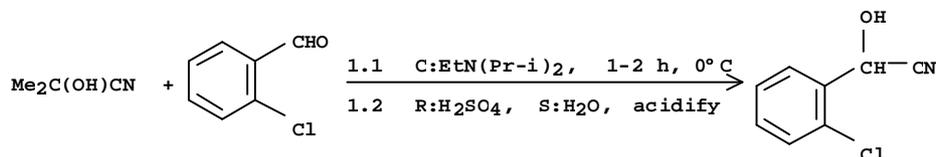
Rota 1 (13.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Propanenitrile, 2-hydroxy-2-methyl CAS: 75-86-5

Reatante 2: Benzaldehyde, 2-chloro – CAS: 89-98-5

Produto: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 13312-84-0

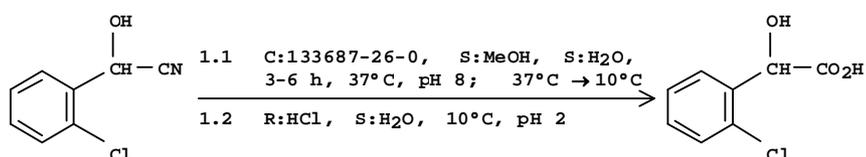


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 13312-84-0

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 10421-85-9



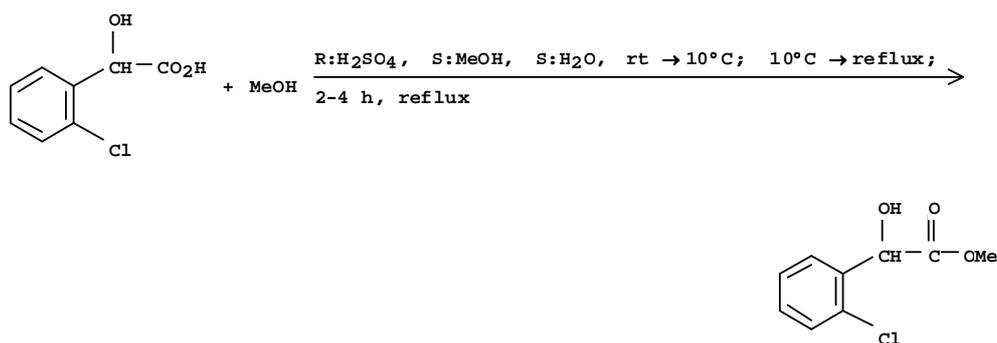
NOTE: enzymic, biotransformation, stereoselective, sodium phosphate buffered solution,
Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 10421-85-9

Reatante 2: Methanol – CAS: 67-56-1

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester – CAS: 156276-21-0



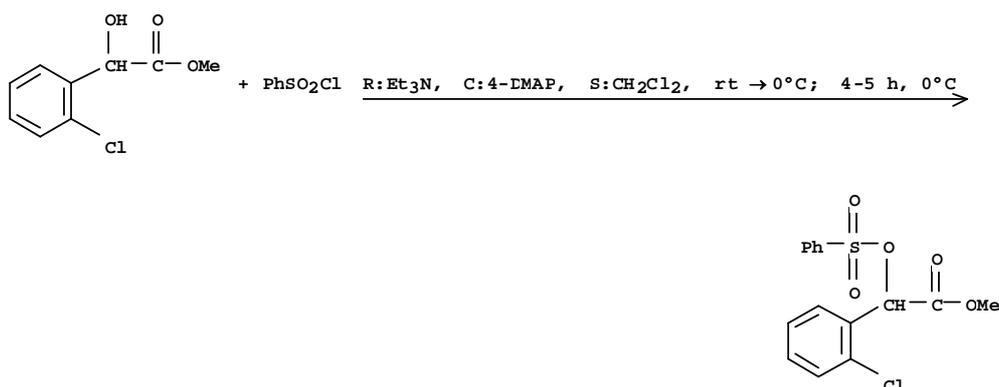
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester – CAS: 156276-21-0

Reatante 2: Benzenesulfonyl chloride – CAS: 98-09-9

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl Ester- CAS: 1000613-20-6



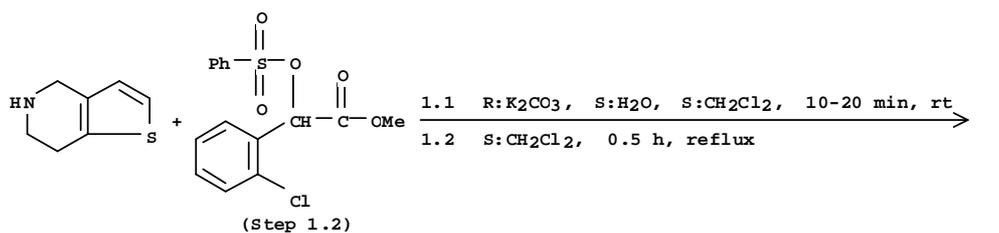
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 54903-50-3

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl Ester- CAS: 1000613-20-6

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

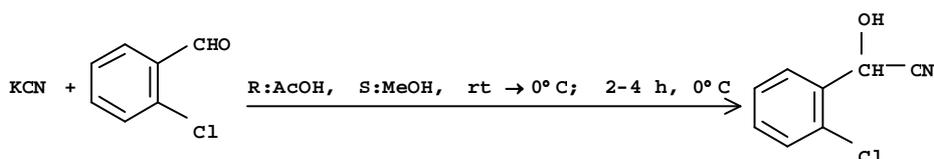
Rota 2 (13.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: Potassium cyanide (K(CN)) – CAS: 151-50-8

Reatante 2: Benzaldehyde, 2-chloro – CAS: 89-98-5

Produto: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 13312-84-0

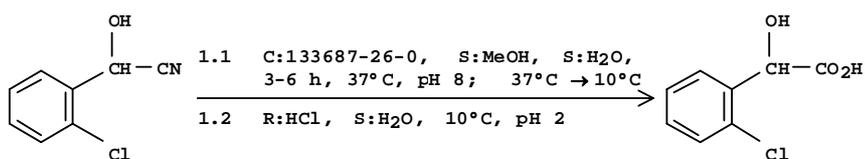


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetonitrile, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 13312-84-0

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 10421-85-9



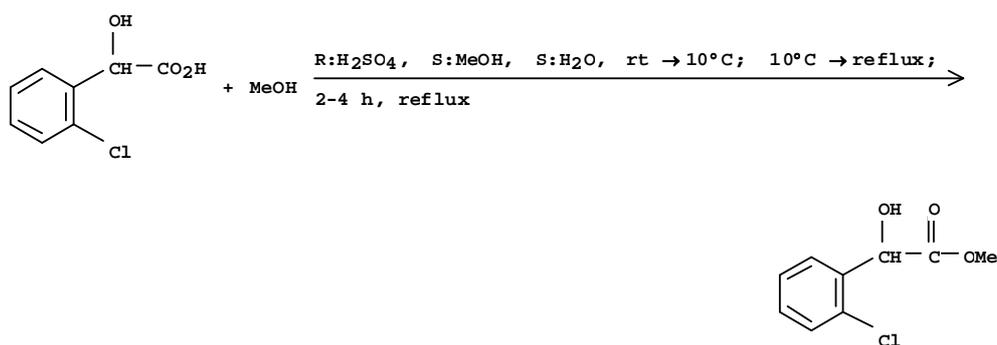
NOTE: enzymic, biotransformation, stereoselective, sodium phosphate buffered solution,
Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 10421-85-9

Reatante 2: Methanol – CAS: 67-56-1

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester – CAS: 156276-21-0



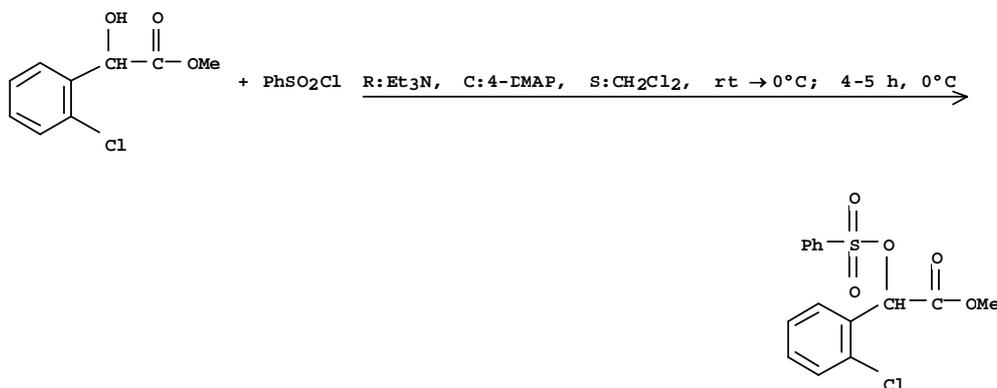
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester – CAS: 156276-21-0

Reatante 2: Benzenesulfonyl chloride – CAS: 98-09-9

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl Ester- CAS: 1000613-20-6



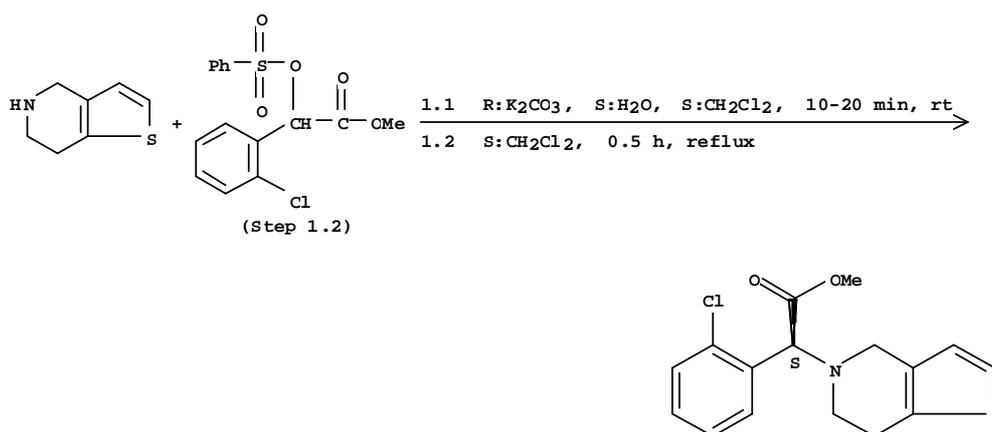
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 54903-50-3

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl Ester-
CAS: 1000613-20-6

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

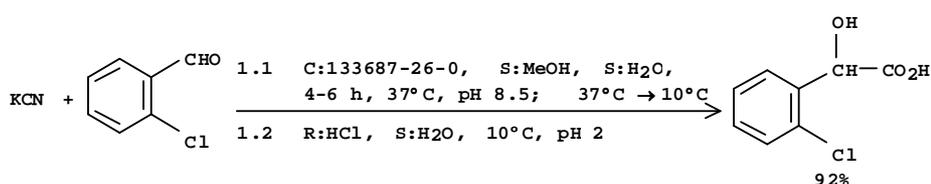
Rota 3 (13.3)

1ª Etapa:

Reatante 1: Potassium cyanide (K(CN)) – CAS: 151-50-8

Reatante 2: Benzaldehyde, 2-chloro – CAS: 89-98-5

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 10421-85-9



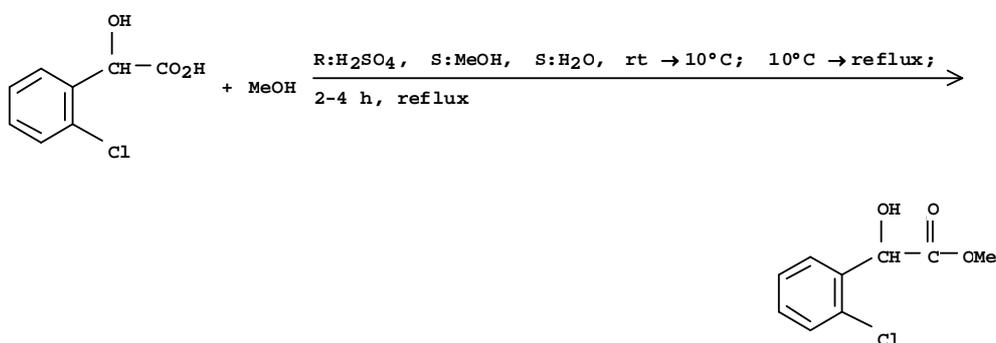
NOTE: enzymic, biotransformation, stereoselective, sodium phosphate buffered solution, ee 96%,
Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy – CAS: 10421-85-9

Reatante 2: Methanol – CAS: 67-56-1

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester – CAS: 156276-21-0



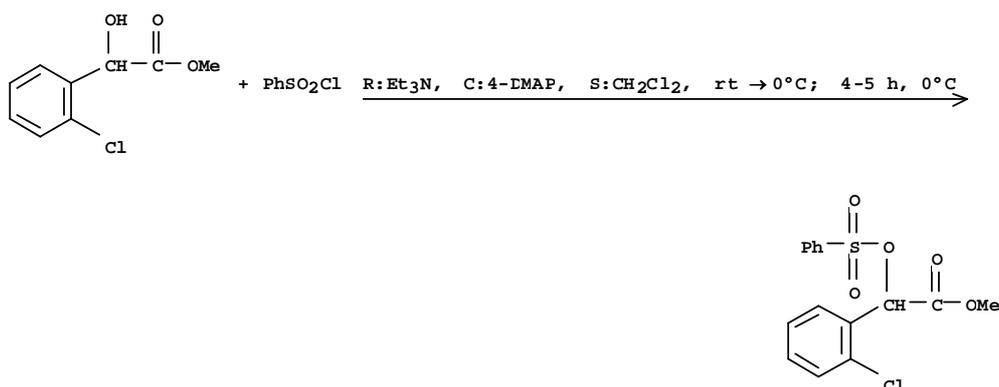
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester – CAS: 156276-21-0

Reatante 2: Benzenesulfonyl chloride – CAS: 98-09-9

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl Ester- CAS: 1000613-20-6



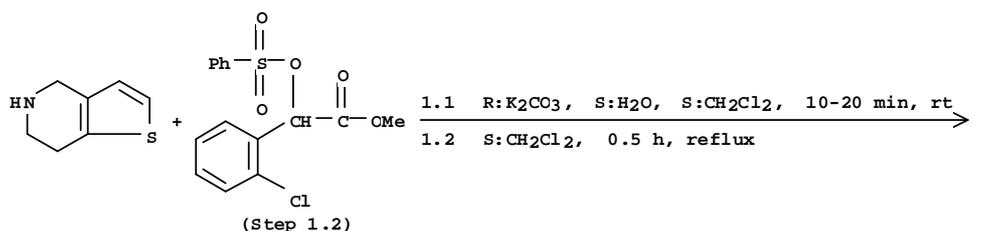
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 54903-50-3

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl Ester- CAS: 1000613-20-6

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 14

Título: Method for manufacturing (+)-(s-)-clopidogrel bisulfate (I type) with high purity and yield.

Detentor: Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 1850827 A

Ano: 2006

Resumo: The title method comprises adding free alk. of (+)-(S-)-clopidogrel (formula I) to org. solvent, dripping 10-100% sulfuric acid soln. at 6-20° to the above soln., keeping at 50-65° for reaction for 10 min-1.5 h, and filtering to obtain compd. represented by formula II, wherein the sulfuric acid soln. is prepd. by dissolving sulfuric acid in org. solvent, and org. solvent is one or mixt. of Et formate, Me acetate, Et acetate, Bu acetate, Et ether, iso-Pr ether, tert-Bu Me ether, or dichloromethane. The mol. ratio of free alk. of (+)-(S-)-clopidogrel to sulfuric acid is 1 : (0.95-1.05).

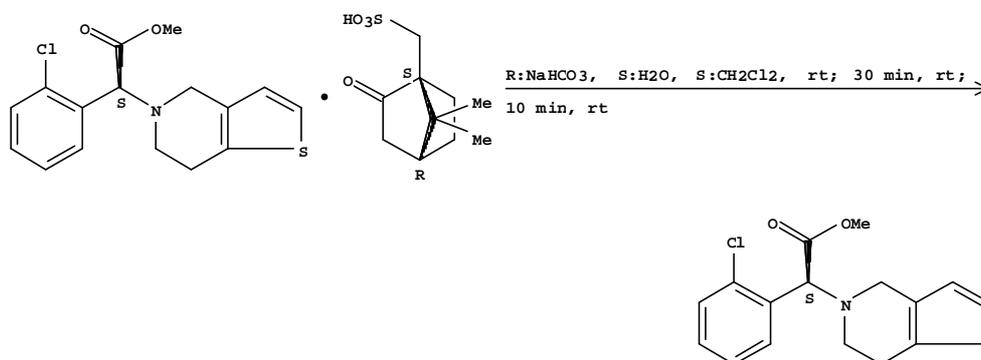
A patente explicita **três rotas de síntese** para o clopidogrel em apenas uma etapa.

Rota 1 (14.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1S,4R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 862163-72-2

Produto: Clopidogrel



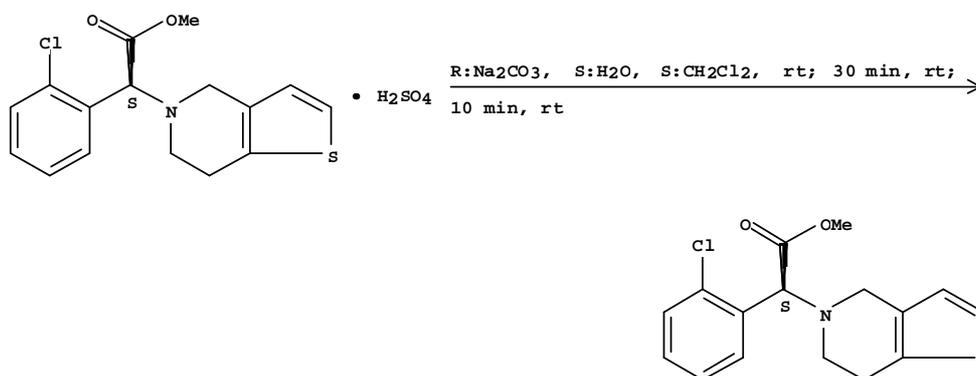
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 2 (14.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, sulfate (1:1) – CAS: 120202-66-6

Produto: Clopidogrel



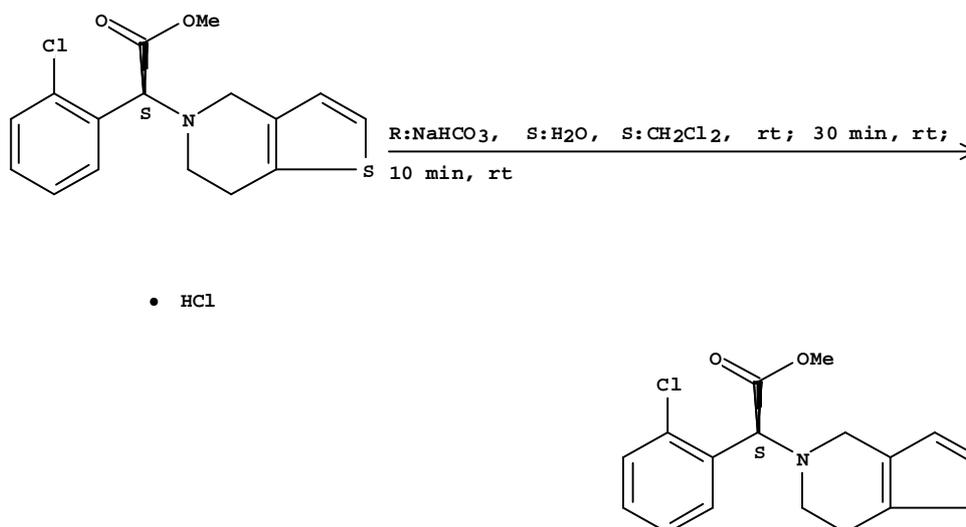
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 3 (14.3)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 120202-65-5

Produto: Clopidogrel



NOTE: alternate reagent described,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 15

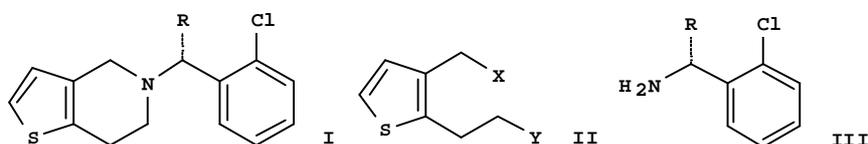
Título: preparation of chlorobenzylthienopyridines from chlorobenzylamines and hydroxymethylthiopheneethanol derivatives.

Detentor: Hanmi Pharm. Co., Ltd., S. Korea

Número de Patente: WO2005087779-A1

Ano: 2005

Title compds. (I; R = H, MeO₂C), were prepd. by reaction of thiophene derivs. (II; X, Y = Cl, Br, mesyloxy, tosyloxy) with chlorobenzylamines (III; R as above). Thus, 2-(2-bromoethyl)-3-bromomethylthiophene (prepn. given), 2-chlorobenzylamine, and diisopropylamine were refluxed together for 5 h in MeCN to give 78% Ticlopidine.



A patente explicita **18 rotas de síntese** da rivastigmina com quatro com cinco etapas, seis com quatro etapas, cinco com três etapas e três com duas etapas.

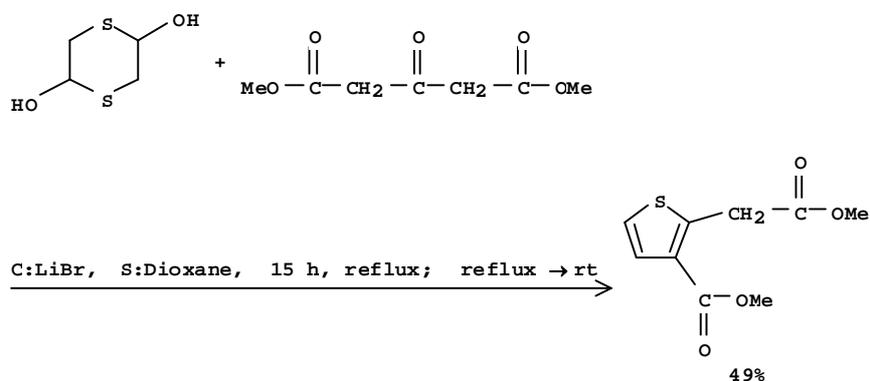
Rota 1 (15.1)

1ªEtapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

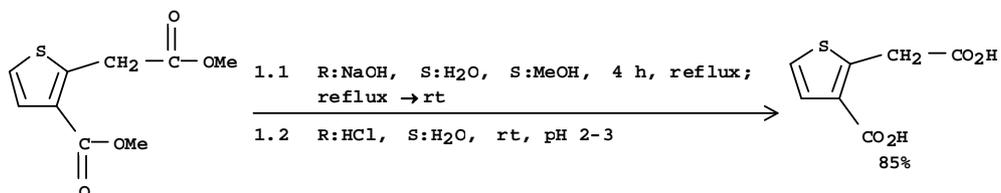


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3)

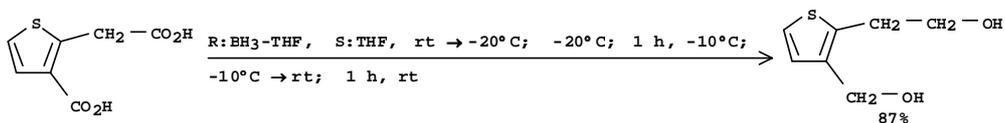


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3) – Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)



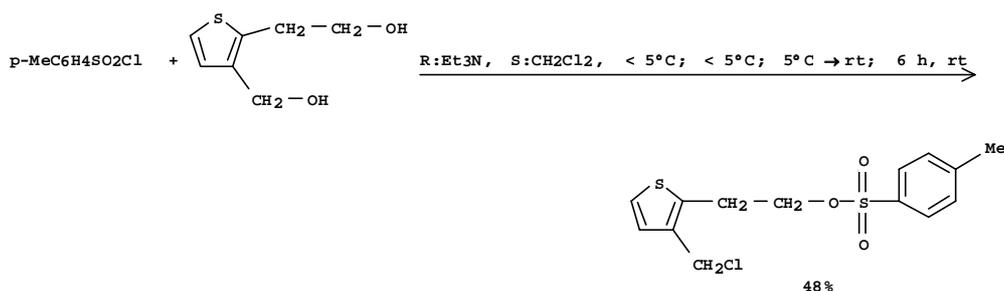
NOTE: incremental addition of BH₃-THF complex, use of BH₃-Me₂S as reducing agent
gave product in 57% yield,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante 1: Benzenesulfonyl chloride, 4-methyl- (CAS: 98-59-9)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1) – Produto da 3ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-(4-methylbenzenesulfonate) (CAS: 865187-85-5)



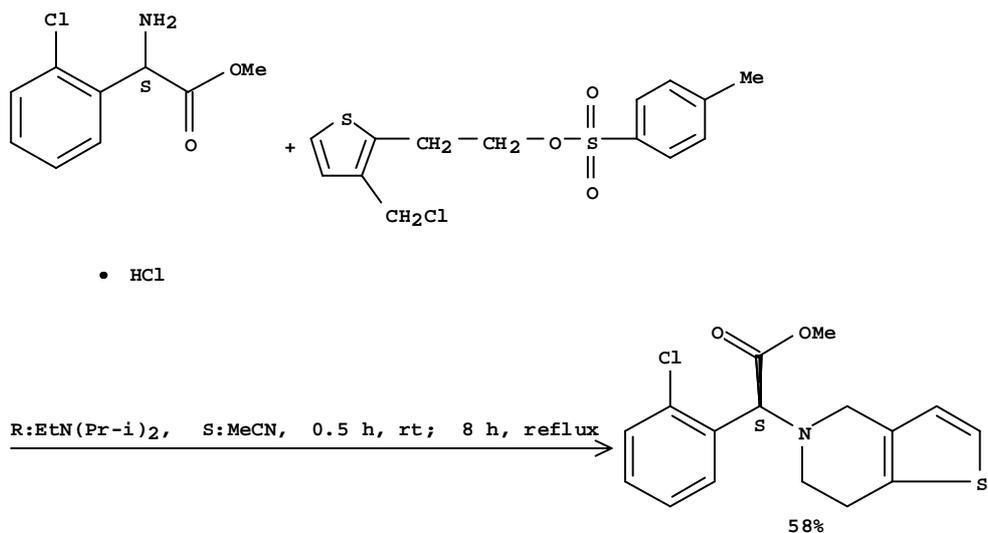
NOTE: regioselective,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-(4-methylbenzenesulfonate) (CAS: 865187-85-5) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

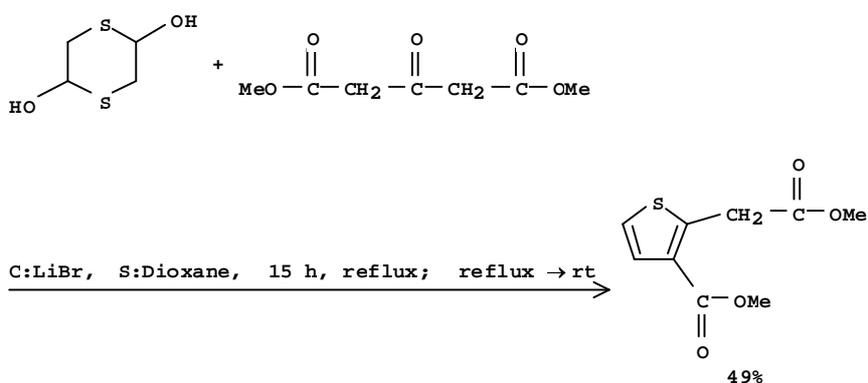
Rota 2 (15.2)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

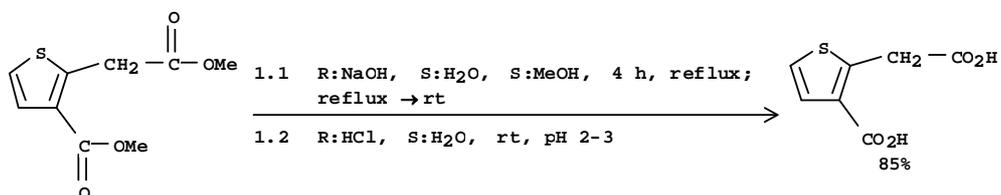


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3)

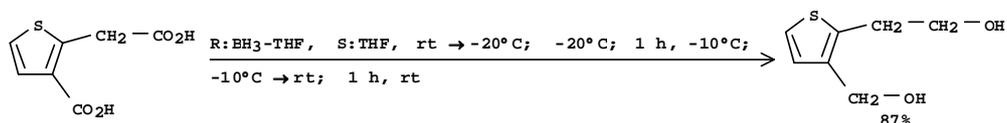


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3) – Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)



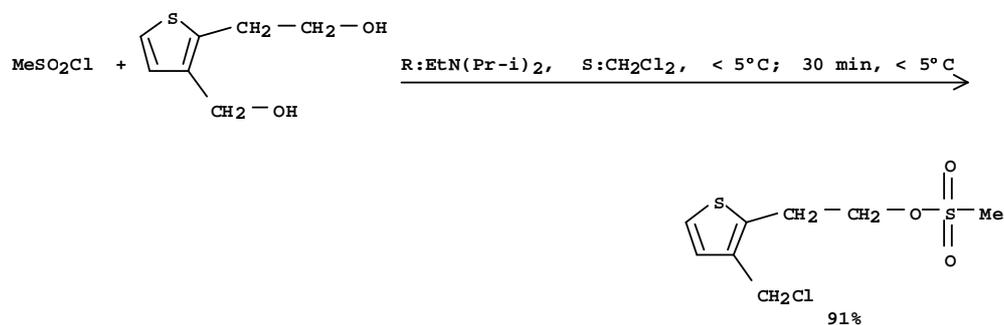
NOTE: incremental addition of BH₃-THF complex, use of BH₃-Me₂S as reducing agent gave product in 57% yield,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante 1: Methanesulfonyl chloride

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1) – Produto da 3ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-methanesulfonate (CAS: 865187-84-4)



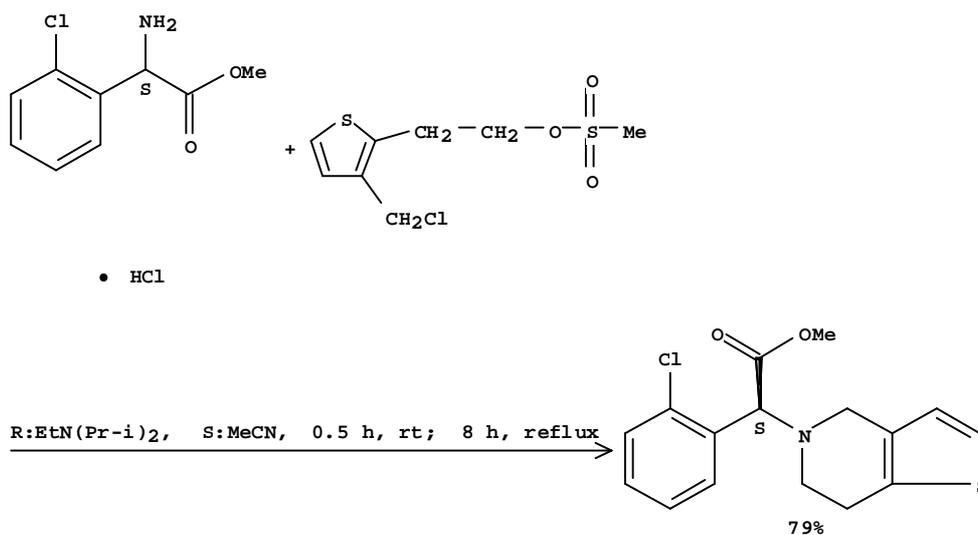
NOTE: regioselective,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-methanesulfonate (CAS: 865187-84-4) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

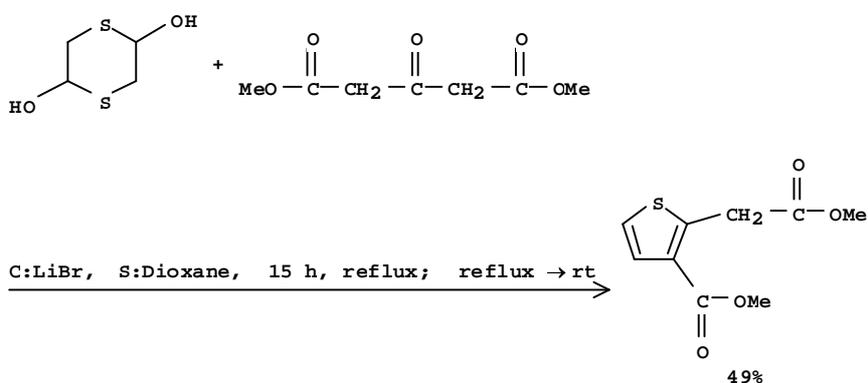
Rota 3 (15.3)

1ªEtapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

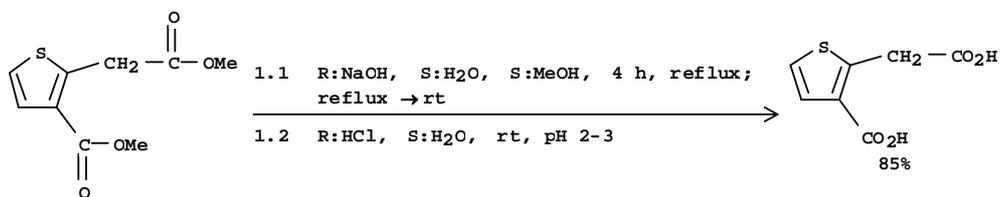


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3)

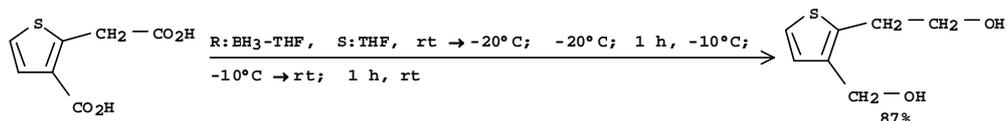


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3) – Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)

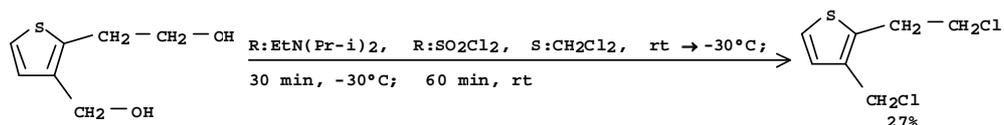


NOTE: incremental addition of BH₃-THF complex, use of BH₃-Me₂S as reducing agent gave product in 57% yield,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-chloroethyl)-3-(chloromethyl) (CAS: 865187-83-3)



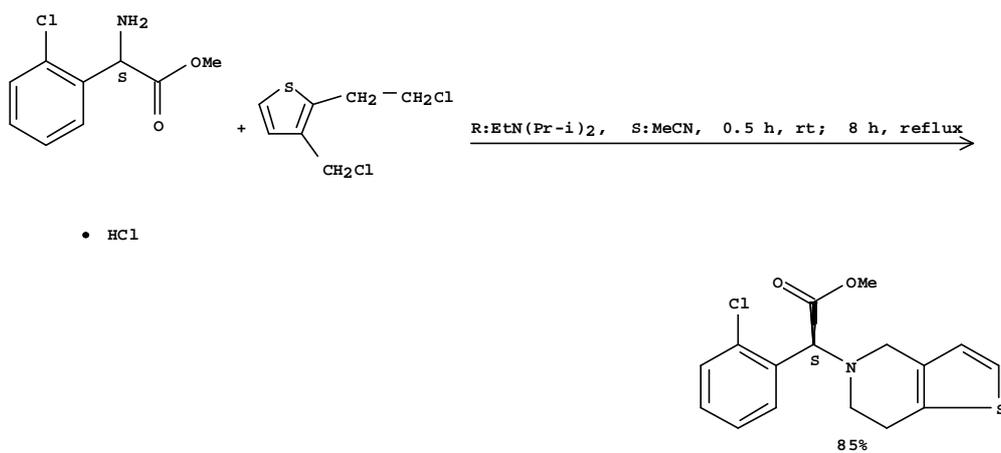
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: Thiophene, 2-(2-chloroethyl)-3-(chloromethyl) (CAS: 865187-83-3) –
Produto da 4ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

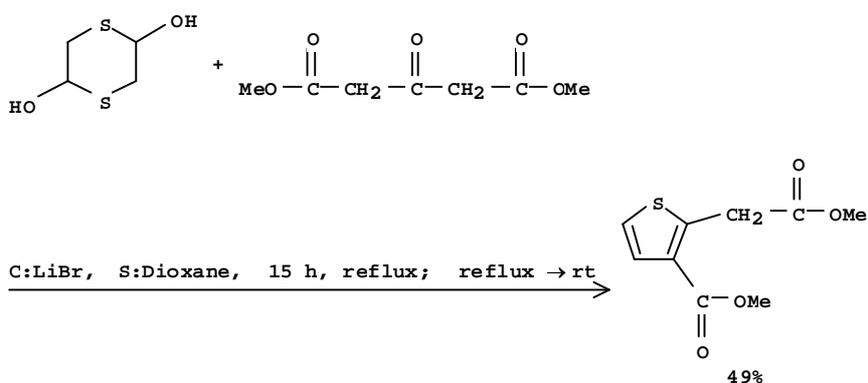
Rota 4 (15.4)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

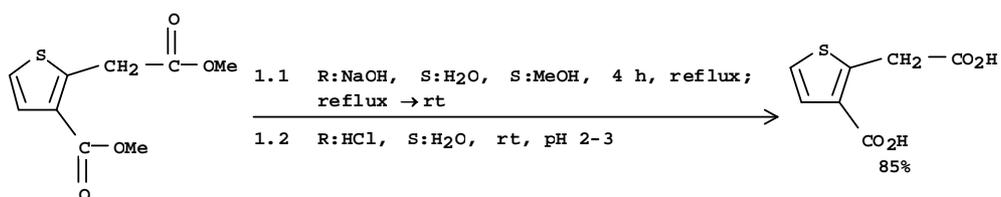


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3)

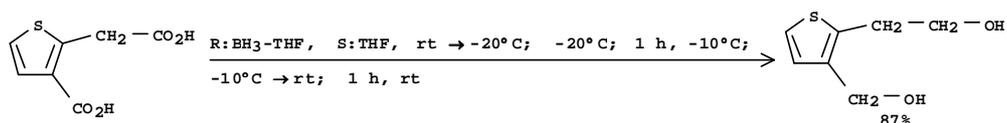


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-carboxy- (CAS: 332013-53-3) – Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)

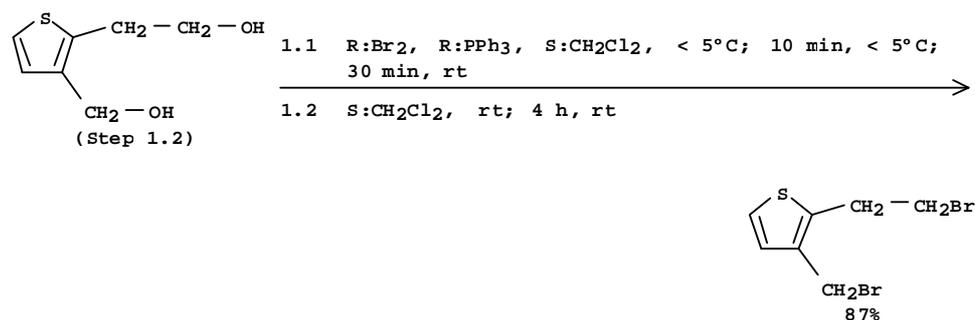


NOTE: incremental addition of BH₃-THF complex, use of BH₃-Me₂S as reducing agent gave product in 57% yield,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)– Produto da 3ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2)



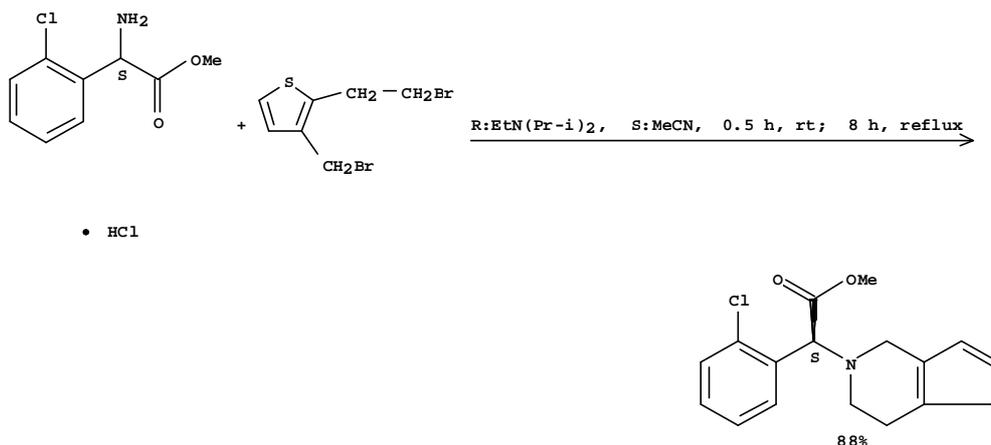
NOTE: in-situ generated reagent in stage 1, alternative preparation shown,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

5ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) –
Produto da 4ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et3N or K2CO3 can also be used as reagents,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

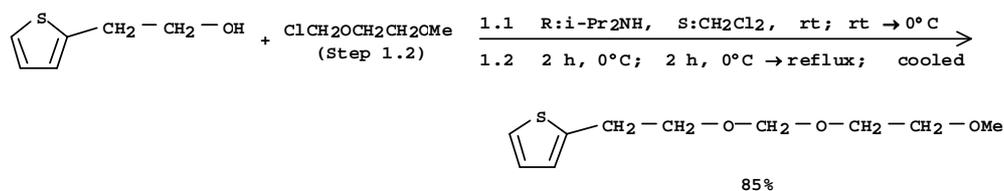
Rota 5 (15.5)

1ª Etapa

Reatante 1: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Reatante 2: Ethane, 1-(chloromethoxy)-2-methoxy- (CAS: 3970-21-6)

Produto: Thiophene, 2-[2-[(2-methoxyethoxy)methoxy]ethyl]- (CAS: 865187-88-8)

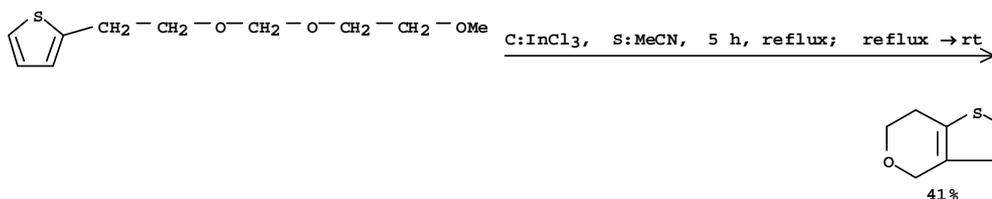


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa

Reatante: Thiophene, 2-[2-[(2-methoxyethoxy)methoxy]ethyl]- (CAS: 865187-88-8)
– Produto da 1ª Etapa

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihidro- (CAS: 865187-86-6)



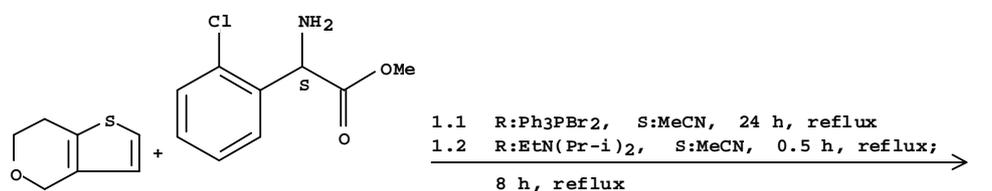
NOTE: Reactants: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihidro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 2ª Etapa

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Produto: Clopidogrel



• HCl
(Step 1.2)

NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

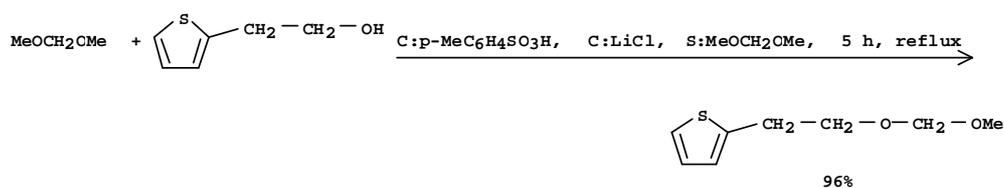
Rota 6 (15.6)

1ª Etapa

Reatante 1: Methane, dimethoxy- (CAS: 109-87-5)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: Thiophene, 2-[2-(methoxymethoxy)ethyl]- (CAS: 865187-87-7)

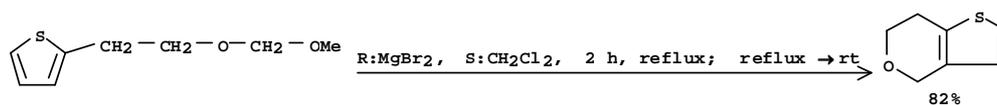


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: Thiophene, 2-[2-(methoxymethoxy)ethyl]- (CAS: 865187-87-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)



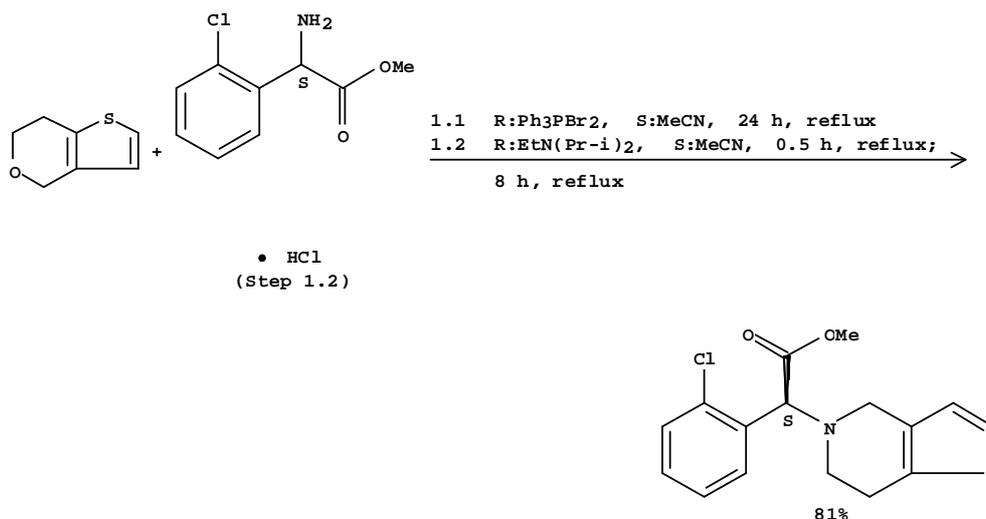
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihidro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 2ª Etapa

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

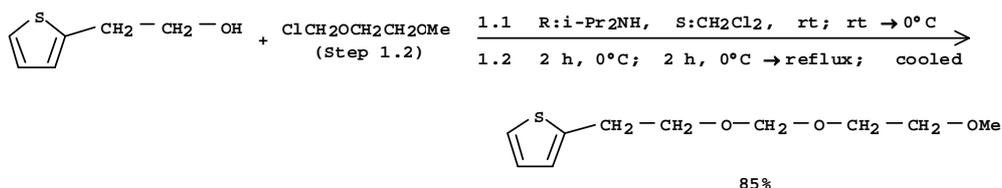
Rota 7 (15.7)

1ª Etapa

Reatante 1: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Reatante 2: Ethane, 1-(chloromethoxy)-2-methoxy- (CAS: 3970-21-6)

Produto: Thiophene, 2-[2-[(2-methoxyethoxy)methoxy]ethyl]- (CAS: 865187-88-8)

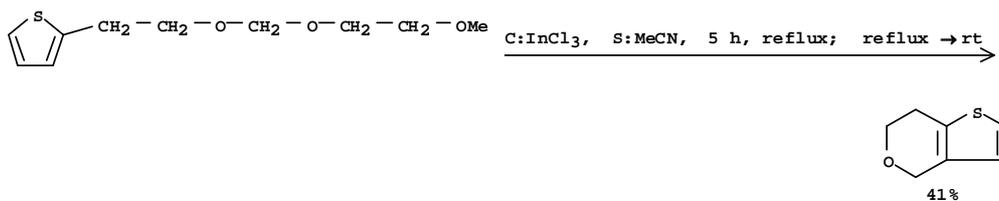


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa

Reatante: Thiophene, 2-[2-[(2-methoxyethoxy)methoxy]ethyl]- (CAS: 865187-88-8)
– Produto da 1ª Etapa

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihidro- (CAS: 865187-86-6)

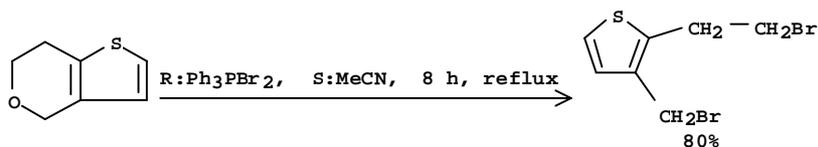


NOTE: Reactants: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihidro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2)



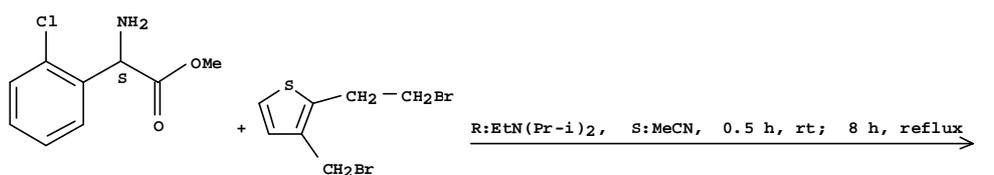
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

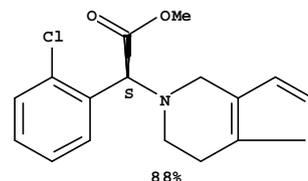
Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 1: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) –
Produto da 3ª Etapa

Produto: Clopidogrel



• HCl



NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et3N or K2CO3 can also be used as reagents,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

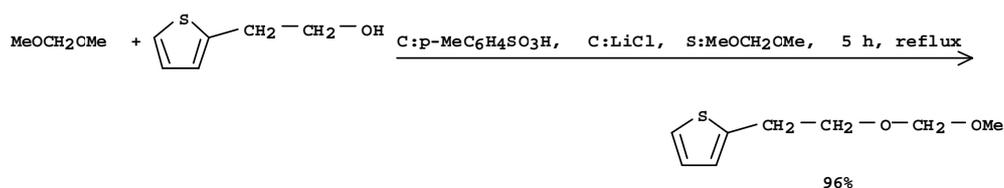
Rota 8 (15.8)

1ª Etapa

Reatante 1: Methane, dimethoxy- (CAS: 109-87-5)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: Thiophene, 2-[2-(methoxymethoxy)ethyl]- (CAS: 865187-87-7)

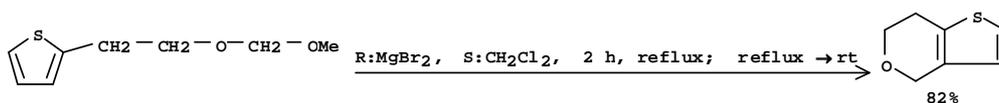


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: Thiophene, 2-[2-(methoxymethoxy)ethyl]- (CAS: 865187-87-7) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)

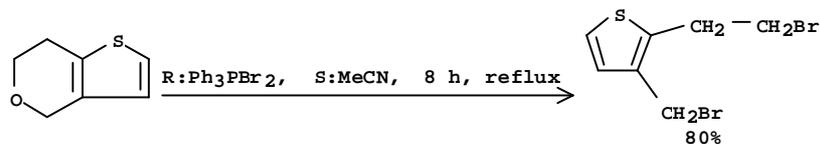


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl) - (CAS: 865187-82-2)



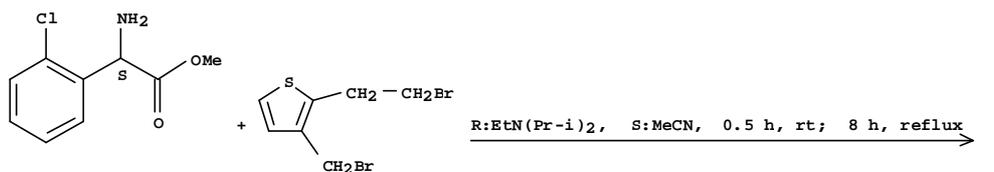
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

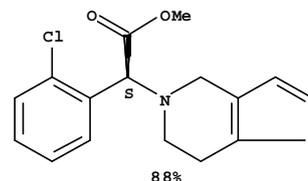
Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 1: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) –
Produto da 3ª Etapa

Produto: Clopidogrel



• HCl



NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et3N or K2CO3 can also be used as reagents,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

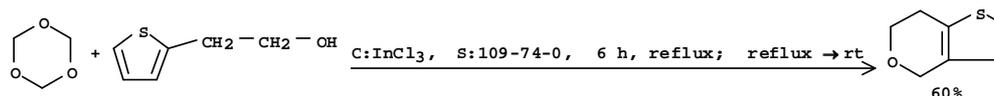
Rota 9 (15.9)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,3,5-Trioxane (CAS: 110-88-3)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)

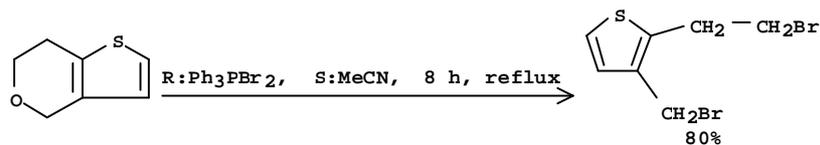


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2)



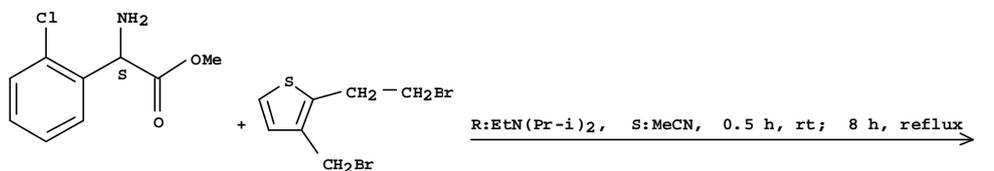
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Clopidogrel



• HCl

NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et₃N or K₂CO₃ can also be used as reagents, Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

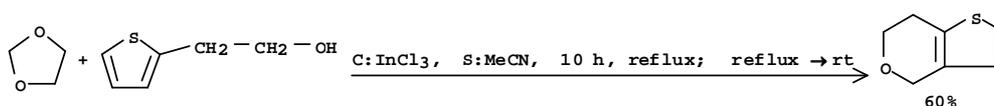
Rota 10 (15.10)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,3-Dioxolane (CAS: 110-88-3)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)

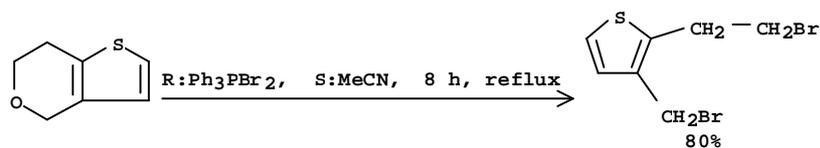


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2)



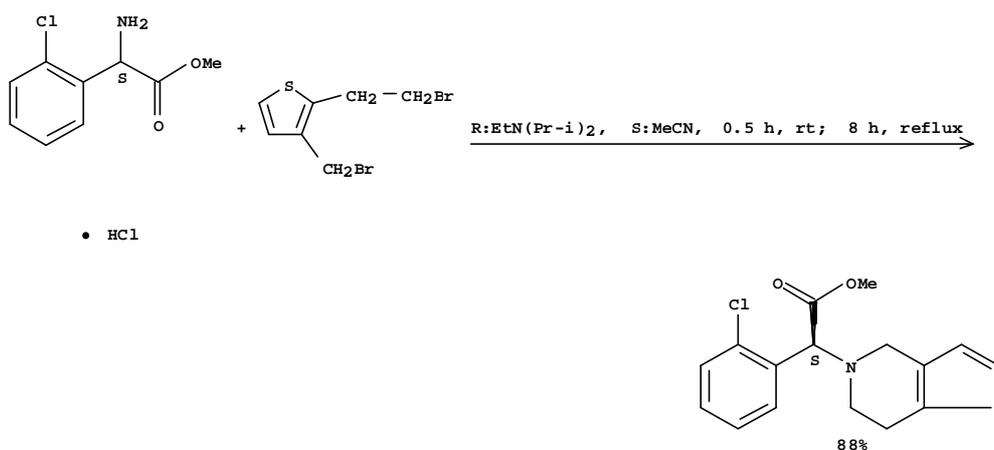
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 1: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) –
Produto da 2ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et3N or K2CO3 can also be used as reagents,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Rota 11 (15.11)

1ª Etapa

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)

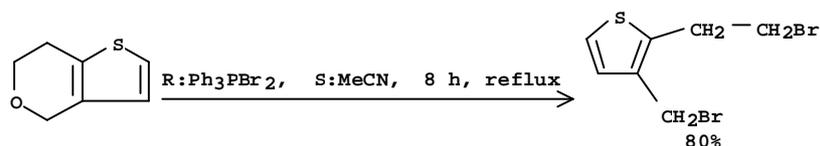


NOTE: paraformaldehyde used, indium triplate or MgBr2 can also be used as catalyst,
Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 1ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2)



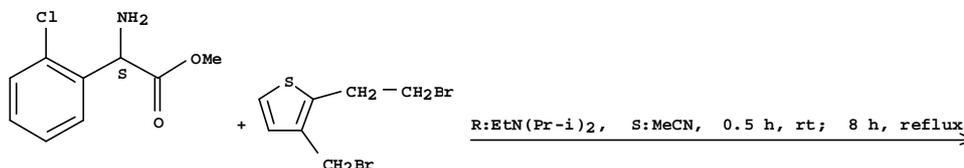
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa

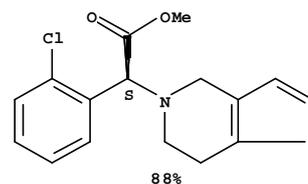
Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 1: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Clopidogrel



• HCl



NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et3N or K2CO3 can also be used as reagents, Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1, Steps: 1, Stages: 1

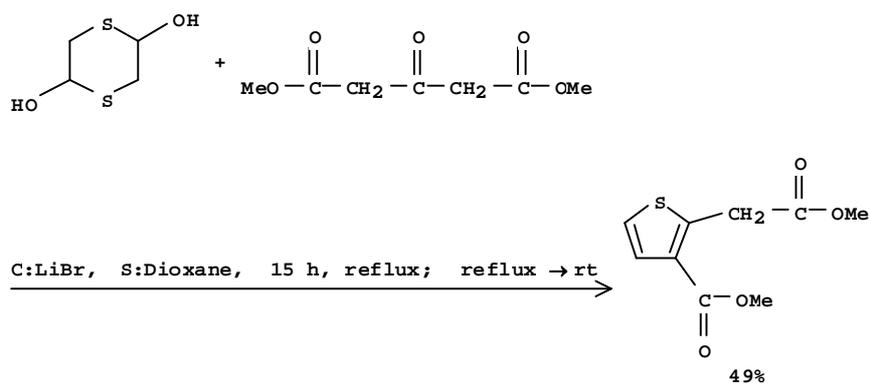
Rota 12 (15.12)

1ªEtapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

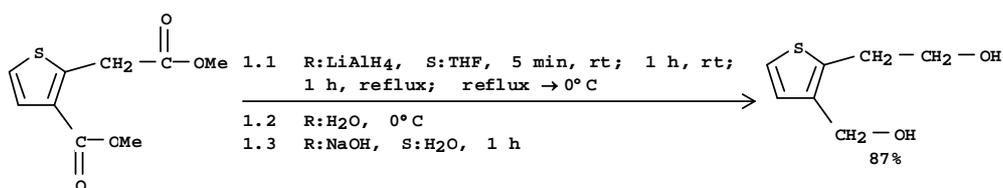


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)



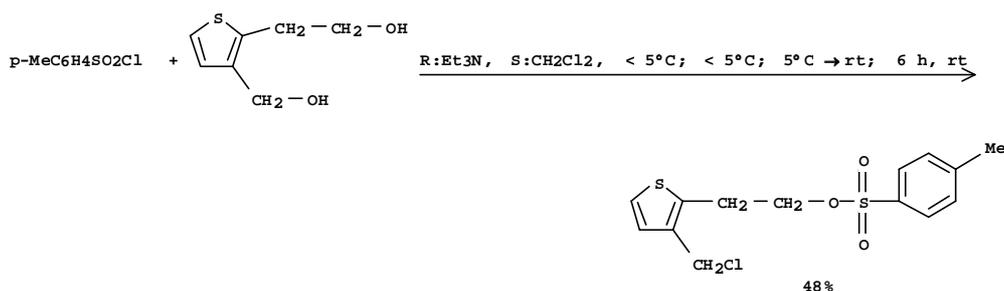
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ªEtapa

Reatante 1: Benzenesulfonyl chloride, 4-methyl- (CAS: 98-59-9)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)– Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-(4-methylbenzenesulfonate) (CAS: 865187-85-5)



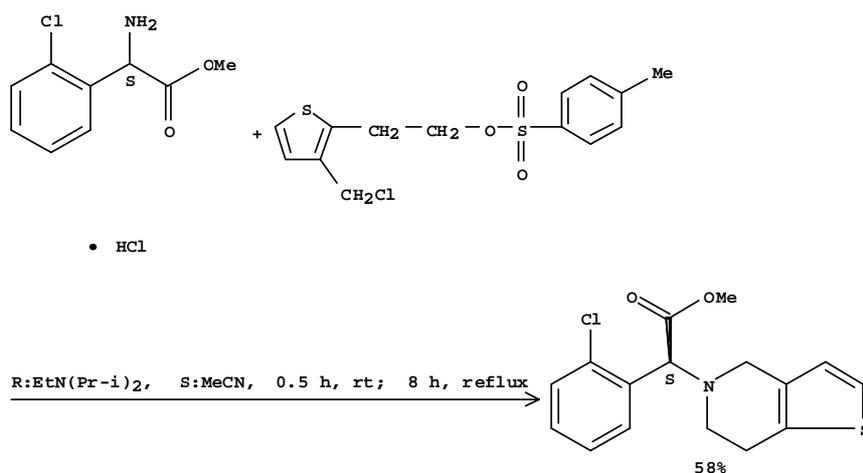
NOTE: regioselective,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ªEtapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-(4-methylbenzenesulfonate) (CAS: 865187-85-5) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

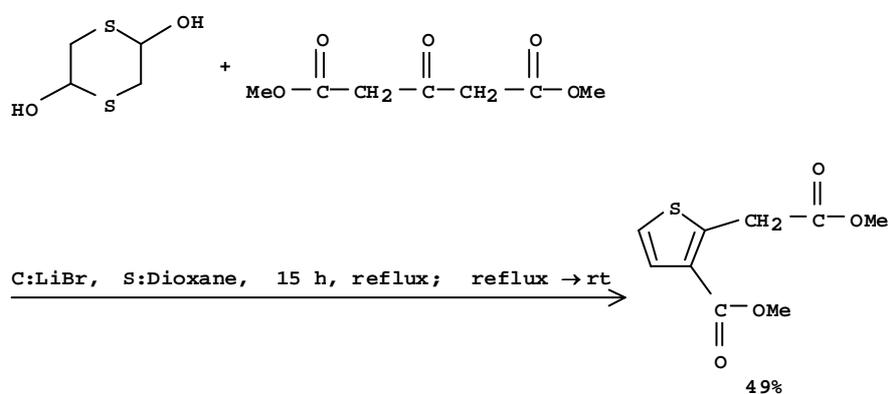
Rota 13 (15.13)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

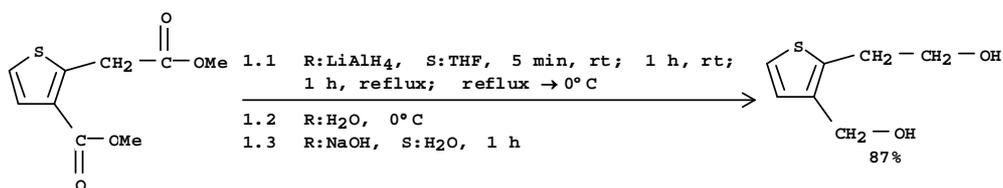


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)



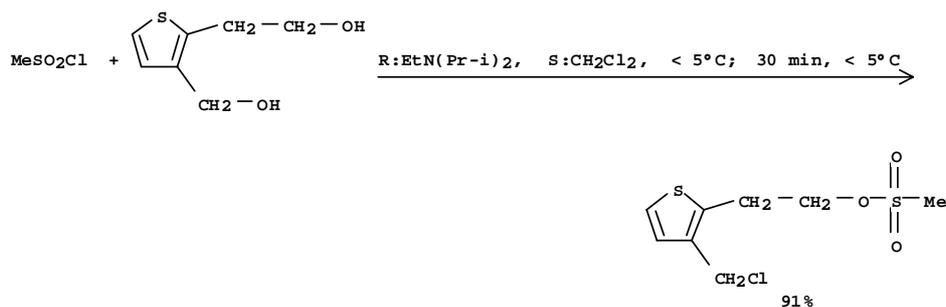
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa

Reatante 1: Methanesulfonyl chloride

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)– Produto da 2ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-methanesulfonate (CAS: 865187-84-4)



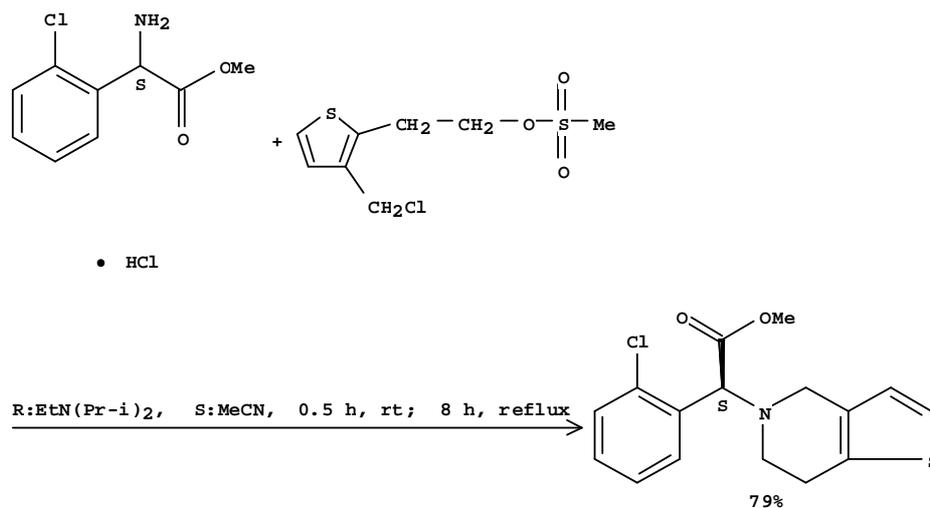
NOTE: regioselective,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol, 3-(chloromethyl)-, 2-methanesulfonate (CAS: 865187-84-4) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

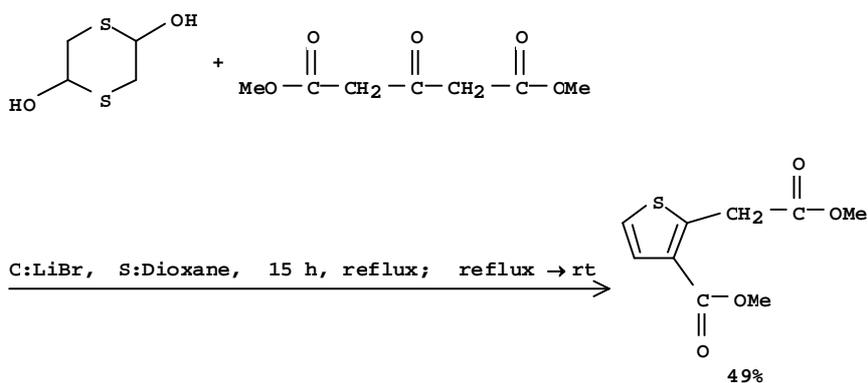
Rota 14 (15.14)

1ªEtapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

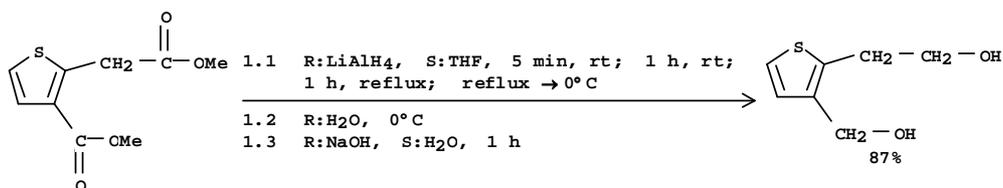


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)

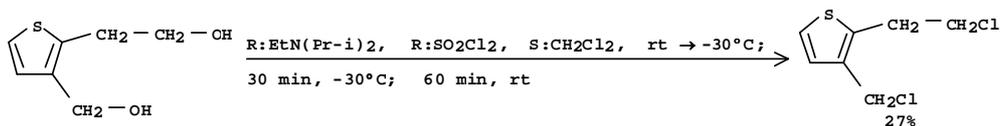


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1) – Produto da 2ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-chloroethyl)-3-(chloromethyl) (CAS: 865187-83-3)



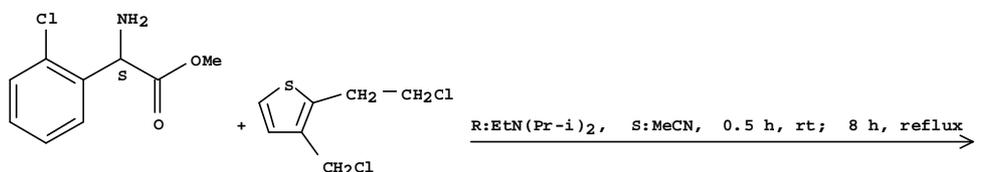
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: Thiophene, 2-(2-chloroethyl)-3-(chloromethyl) (CAS: 865187-83-3) – Produto da 4ª Etapa

Produto: Clopidogrel



• HCl

NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

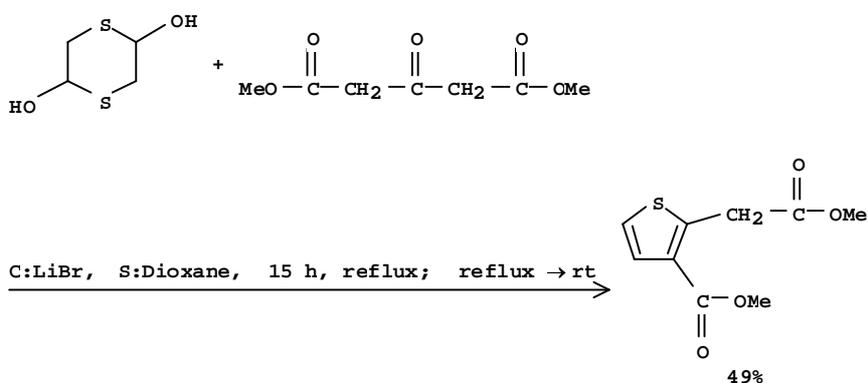
Rota 15 (15.15)

1ªEtapa

Reatante 1: 1,4-Dithiane-2,5-diol (CAS: 40018-26-6)

Reatante 2: Pentanedioic acid, 3-oxo-, 1,5-dimethyl ester (CAS: 1830-54-2)

Produto: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0)

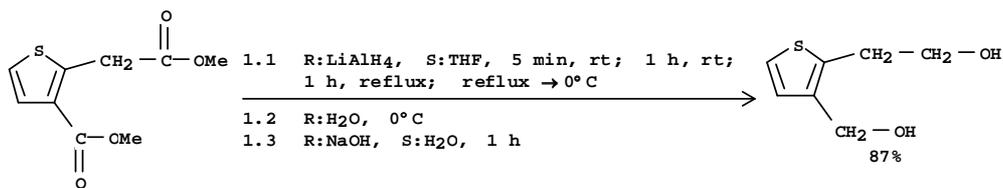


NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ªEtapa

Reatante: 2-Thiopheneacetic acid, 3-(methoxycarbonyl)-, methyl ester (CAS: 865187-80-0) – Produto da 1ª Etapa

Produto: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)

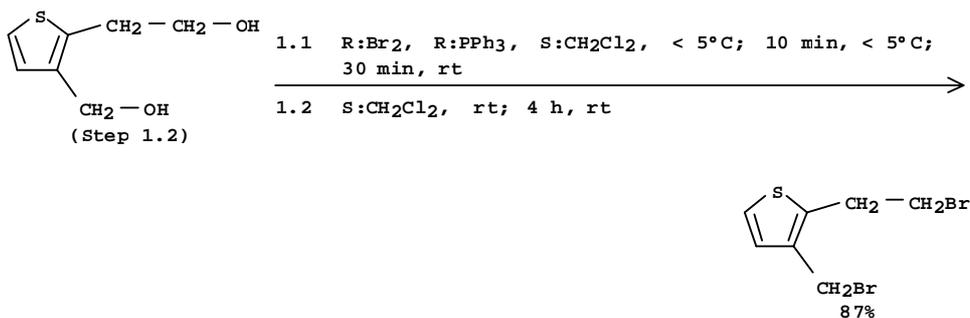


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa

Reatante: 2-Thiopheneethanol, 3-(hydroxymethyl)- (CAS: 865187-81-1)– Produto da 2ª Etapa

Produto: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2)



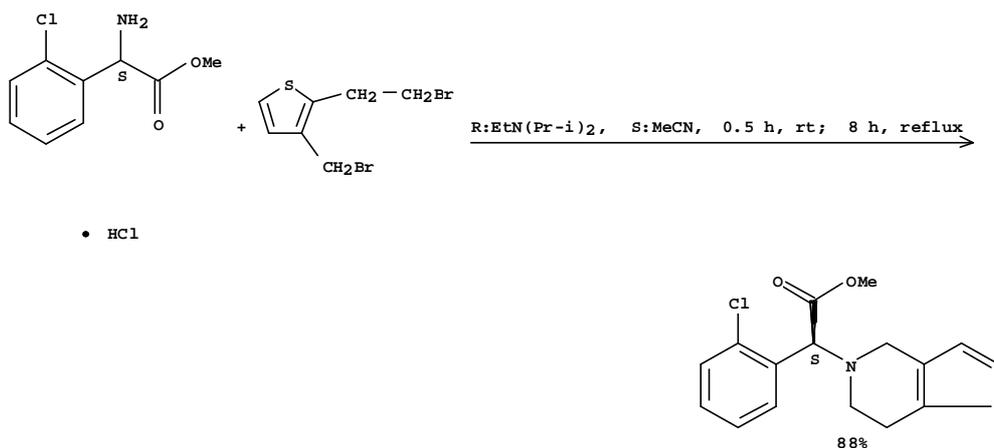
NOTE: in-situ generated reagent in stage 1, alternative preparation shown,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

4ª Etapa

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Reatante 2: Thiophene, 2-(2-bromoethyl)-3-(bromomethyl)- (CAS: 865187-82-2) – Produto da 3ª Etapa

Produto: Clopidogrel



NOTE: tert-butanol can also be used as solvent, Et₃N or K₂CO₃ can also be used as reagents,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

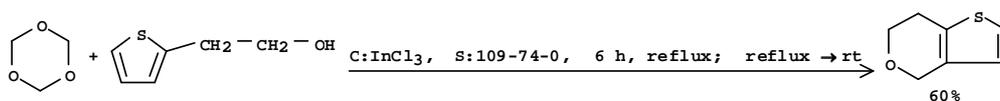
Rota 16 (15.16)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,3,5-Trioxane (CAS: 110-88-3)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)



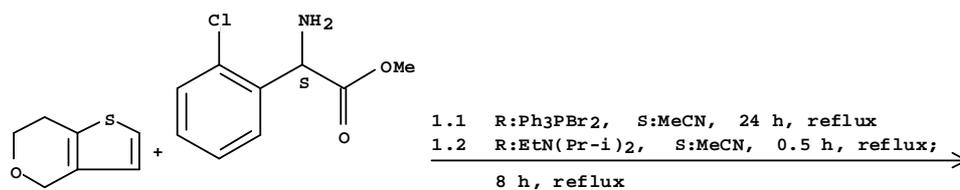
NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

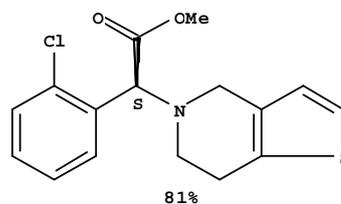
Reatante 1: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 1ª Etapa

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Produto: Clopidogrel



• HCl
(Step 1.2)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

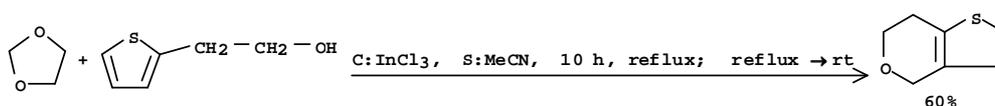
Rota 17 (15.17)

1ª Etapa

Reatante 1: 1,3-Dioxolane (CAS: 110-88-3)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)



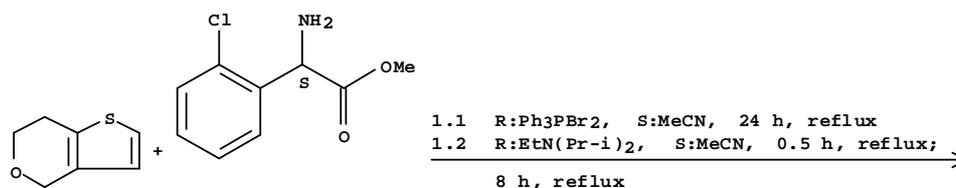
NOTE: Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

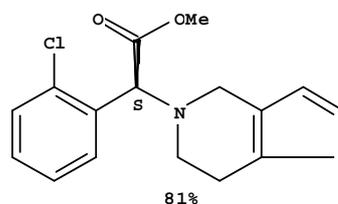
Reatante 1: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 1ª Etapa

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Produto: Clopidogrel



• HCl
(Step 1.2)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

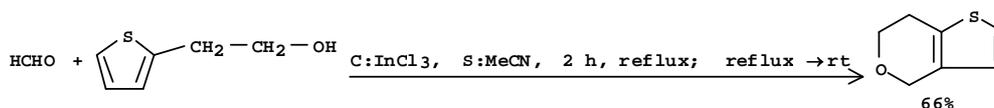
Rota 18 (15.18)

1ª Etapa

Reatante 1: Formaldehyde (CAS: 50-00-0)

Reatante 2: 2-Thiopheneethanol (CAS: 5402-55-1)

Produto: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6)



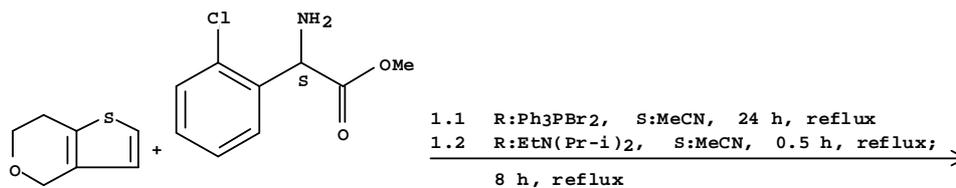
NOTE: paraformaldehyde used, indium triplate or MgBr₂ can also be used as catalyst,
Reactants: 2, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa

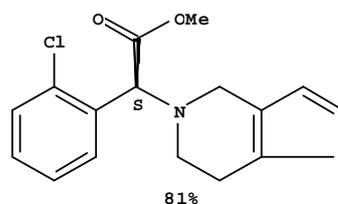
Reatante 1: 4H-Thieno[3,2-c]pyran, 6,7-dihydro- (CAS: 865187-86-6) – Produto da 1ª Etapa

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S)- (CAS: 213018-92-9)

Produto: Clopidogrel



• HCl
(Step 1.2)



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 16

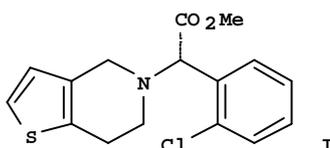
Título: Preparation of clopidogrel crystalline polymorphs for inhibiting platelet aggregation

Detentor: Generics UK Limited, UK

Número da Patente: WO 2005026174 A1

Ano: 2005

Resumo: The present invention relates to novel cryst. forms of the platelet aggregation inhibitor (+)-(S)-methyl-2-(2-chlorophenyl)-(6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyrid-5-yl)acetate, clopidogrel (I), in the form of hydrogen bromide salts, identified as polymorph forms 1, 2 and 3. The present invention further relates to processes for prepg. such forms, pharmaceutical compns. comprising such forms, and uses for such forms and compns. The pharmaceutical compns. may be used, in particular, for inhibiting platelet aggregation or for treating, preventing or managing thrombosis, atherothrombosis, an atherothrombotic event, ischemic stroke, myocardial infarction, non-Q-wave myocardial infarction, atherosclerosis, peripheral arterial disease, or unstable angina. The present invention also relates to methods of treating said disorders.



A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em três etapas consecutivas

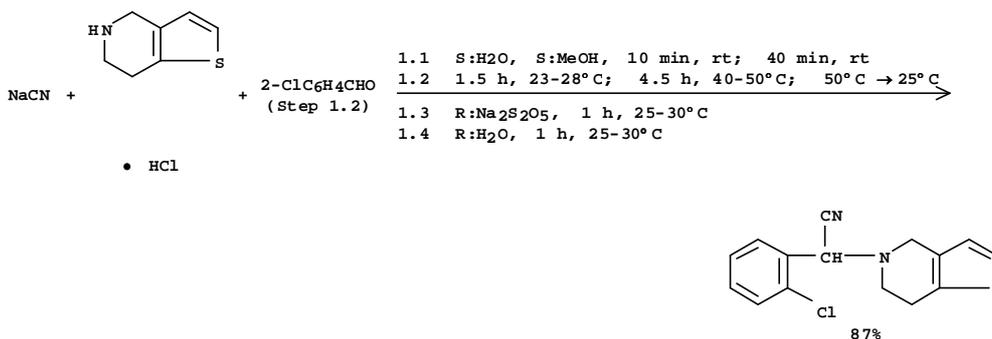
1ª Etapa:

Reatante 1: Sodium cyanide (Na(CN)) – CAS: 143-33-9

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-, hydrochloride (1:1) – CAS: 28783-41-7

Reatante 3: Benzaldehyde, 2-chloro – CAS: 89-98-5

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 444728-11-4

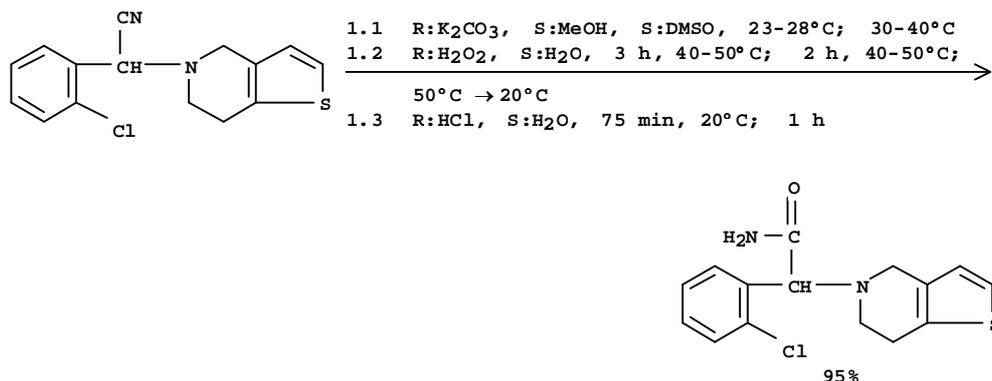


NOTE: Reactants: 3, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 4

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 444728-11-4

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 90055-68-8



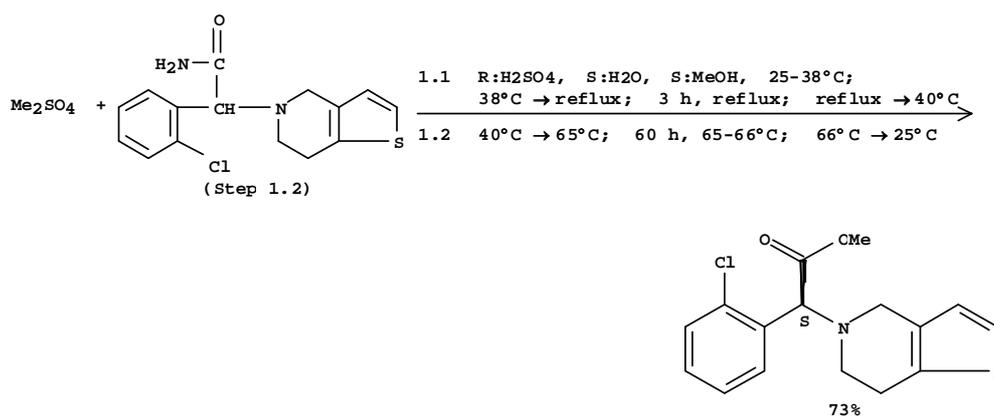
NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

3ª Etapa:

Reatante 1: Sulfuric acid, dimethyl ester – CAS: 77-78-1

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 90055-68-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 17

Título: Industrial process for preparation of clopidogrel hydrogen sulfate

Detentor: Ipca Laboratories Limited, India

Número da Patente: WO 2005104663 A2

Ano: 2005

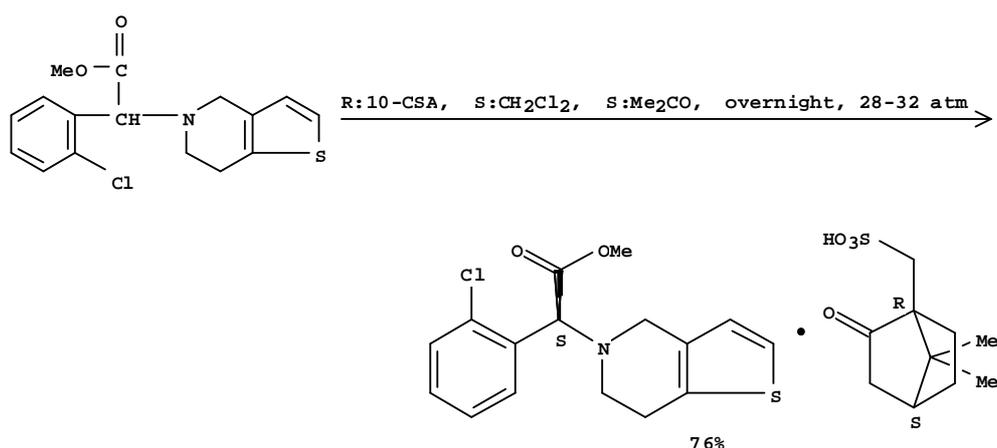
Resumo: An industrial process for manuf. of clopidogrel comprises one-pot conversion of 2-(2-thienyl)ethylamine by the action of paraformaldehyde and an acid catalyst into 4,5,6,7-tetrahydrothieno(3,2-c)pyridine intermediate [without isolation of 2-(2-thienyl)ethylformimine], which reacts with Me bromo- or chloro(2-chlorophenyl)acetate in the presence of a base in CH₂Cl₂, water or aq. hydrocarbon/chlorinated hydrocarbon solvents at 20-90 °C. Clopidogrel was obtained as free base or the hydrogen sulfate salt. This invention further discloses a process for resolu. of racemic clopidogrel and converting the (+)-clopidogrel base into its known polymorphs.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em duas etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester – CAS: 90055-48-4

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1R,4S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 120202-68-8

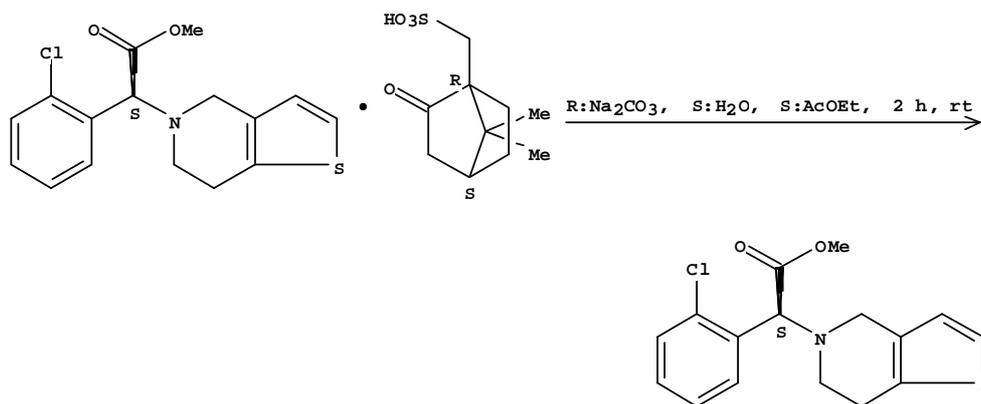


NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-, methyl ester, (α S)-, (1R,4S)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonate (1:1) – CAS: 120202-68-8

Produto: Clopidogrel



NOTE: stereoselective,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 18

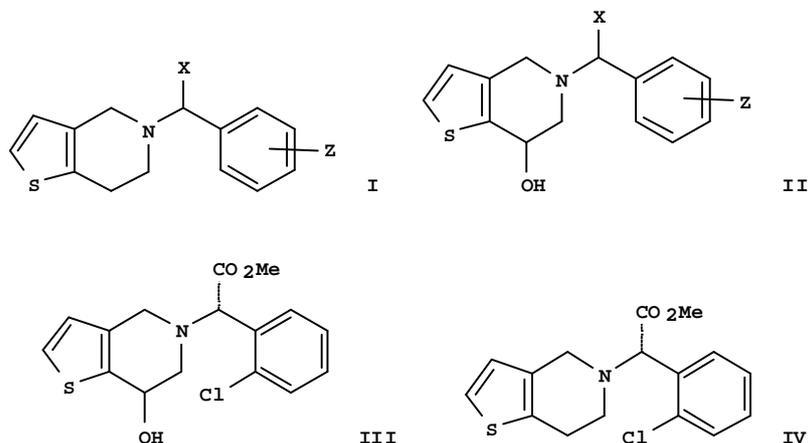
Título: Process for the preparation of tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine derivatives.

Detentor: Apotex Pharmachem Inc., Can

Número da Patente: US 2005137401 A1

Ano: 2005

Resumo: A process for the prepn. of tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine I [X = carboxyl, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, or carbamoyl CONR₁R₂ (wherein R₁ and R₂ can be individually or simultaneously H, alkyl or part of a heterocyclic structure); Z = H, halo, alkyl, aryl, aryloxy or alkoxy] or their pharmaceutically acceptable salts, which comprises conducting a dehydroxylation of II in order to obtain a compd. I, is disclosed. The said dehydroxylation reaction is effected by iodosilane Si(R₄)₃I (wherein R₄ = alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, or combinations of thereof) which is generated in situ in the reaction between chlorosilane Si(R₄)₃Cl with NaI. Thus, treating NaI with TMSCl in MeCN followed by addn. of (αS,7RS)-III in PhMe/MeCN afforded Clopidogrel free base (IV), known antithrombotic.



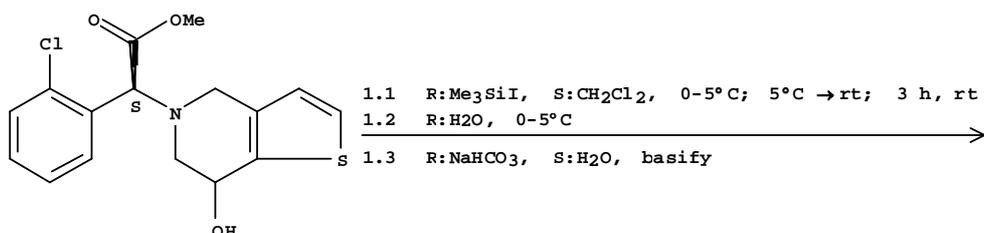
A patente explicita **seis rota de síntese** para o clopidogrel em uma rota cada.

Rota 1 (18.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-92-0

Produto: Clopidogrel



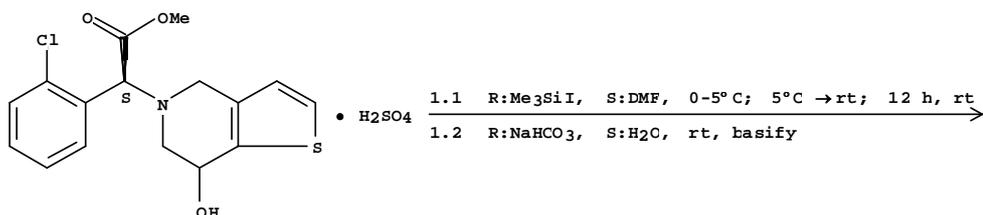
NOTE: in-situ generated reagent prior to addition of reactant in first stage,
Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Rota 2 (18.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, (α S)-, methyl ester, sulfate (1:1) – CAS: 855522-39-3

Produto: Clopidogrel



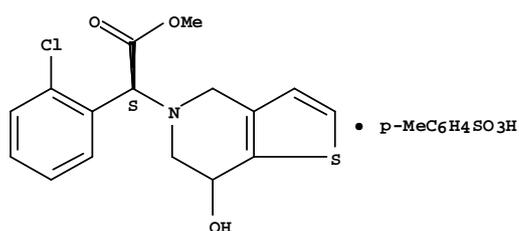
NOTE: in-situ generated reagent prior to addition of reactant in first stage,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Rota 3 (18.3)

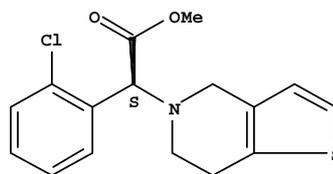
1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, methyl ester, (α S)-, 4-methylbenzenesulfonate (salt) (9Cl) – CAS: 855522-41-7

Produto: Clopidogrel



1.1 R:Me₃SiI, S:MeCN, 0-5°C; 5°C →rt; 17 h, rt
1.2 R:NaHCO₃, S:H₂O, rt, basify



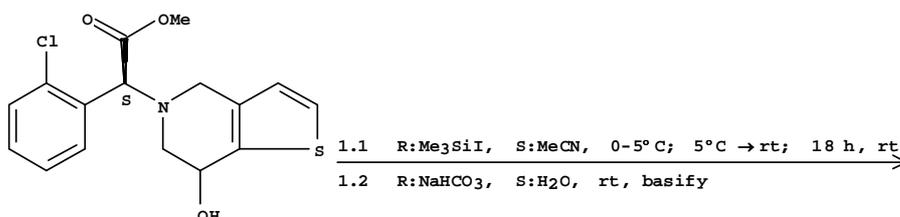
NOTE: in-situ generated reagent prior to addition of reactant in first stage,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Rota 4 (18.4)

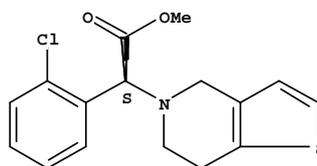
1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, methyl ester, hydrochloride (1:1), (α S) – CAS: 855522-40-6

Produto: Clopidogrel



• HCl



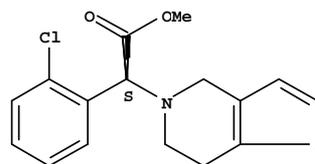
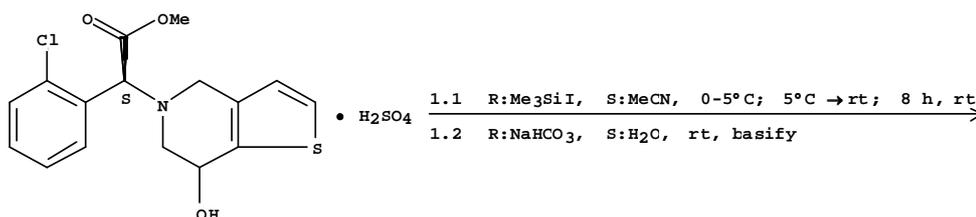
NOTE: in-situ generated reagent prior to addition of reactant in first stage,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Rota 5 (18.5)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, (α S)-, methyl ester, sulfate (1:1) – CAS: 855522-39-3

Produto: Clopidogrel



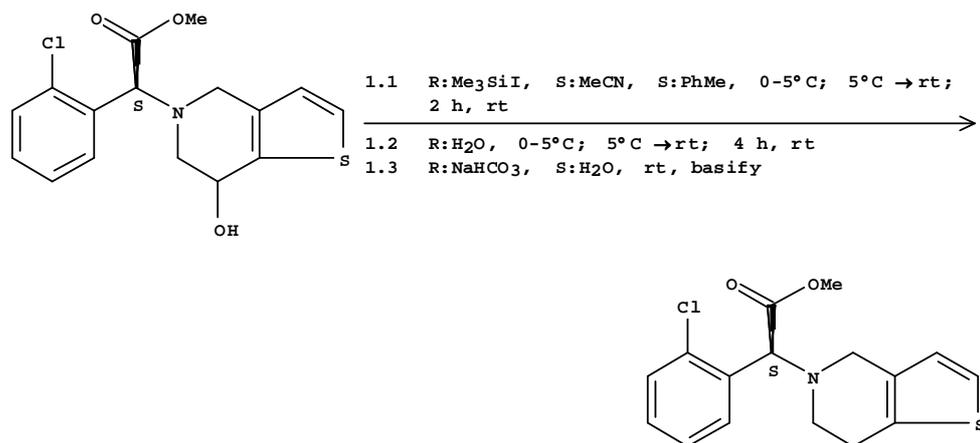
NOTE: in-situ generated reagent prior to addition of reactant in first stage,
optimized on time,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Rota 6 (18.6)

1ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-92-0

Produto: Clopidogrel



NOTE: in-situ generated reagent prior to addition of reactant in first stage,
Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 19

Título: A process for preparation of clopidogrel via resolution of methyl α -[[2-(thien-2-yl)ethyl]amino]- α -(2-chlorophenyl)acetate, racemization of the undesired enantiomer, and cyclocondensation with formaldehyde

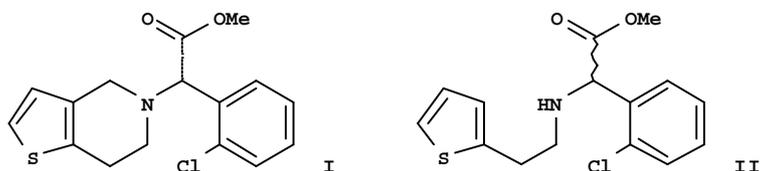
Detentor: Sun Pharmaceutical Industries Limited, India

Número da Patente: WO 2004108665 A2

Ano: 2004

Resumo: The invention provides an improved process for the prepn. of the (S)-isomer of Me α -(4,5,6,7-tetrahydro-5-thieno[3,2-c]pyridyl)- α -(2-chlorophenyl)acetate (I), or a salt thereof. I is the well-known antithrombotic and platelet aggregation inhibitor clopidogrel. The process comprises 4 steps: (a) resolving racemic Me α -[[2-(thien-2-yl)ethyl]amino]- α -(2-chlorophenyl)acetate (II) or a salt to obtain (S)-II or a salt and (R)-II or a salt; (b) racemizing (R)-II or a salt to obtain racemic II and optionally converting it into a salt; (c) optionally repeating steps a and b; and (d) converting (S)-II obtained in step a to I. The invention provides a simple process whereby unwanted isomers and derivs. that may be generated during resoln. of II can be converted back to racemic II and recycled to produce the desired dextrorotatory isomer (S)-II, which is then converted to clopidogrel. Surprisingly, control of key parameters like concn., agitation, and cooling during resoln. provides the desired (S)-(+)-II tartrate salt in a single operation, directly from the reaction mixt., avoiding repetitive crystns. The other isomer (R)-II and derivs. of II remain in the mother liquor in the form of an enantiomerically enriched mixt., which can be converted to racemic II, which can then be further recycled. In synthetic examples, DL-2-chlorophenylglycine Me ester was N-alkylated with 2-(2-thiophene)ethanol tosylate using NaHCO₃ and KI in MeCN at 80° to give racemic II.HCl. This salt was neutralized with Na₂CO₃ between aq. and CH₂Cl₂ layers, and the concd. free base was resolved using (L)-(+)-tartaric acid (III) in iso-PrOH to give cryst. (S)-II.III with typical $[\alpha_D] > +88^\circ$. The residue from the mother liquors contg. (R)-II was racemized by sequential treatment with NaOMe in MeOH at 65-70°, followed by HCl in MeOH at 5-10°, a catalytic amt. of DMF, and then SOCl₂ at 5-15°, followed by warming to 30-35° and continued stirring. Workup and acidification gave cryst. racemic II.HCl.

Meanwhile, (S)-II was freed from the above tartrate salt as the HCl salt, which was cyclocondensed with aq. formaldehyde at 55° to give I free base. Treatment of I with H₂SO₄ in acetone gave clopidogrel bisulfate, $[\alpha_D]=+56^\circ$ (20°, c=1, MeOH).



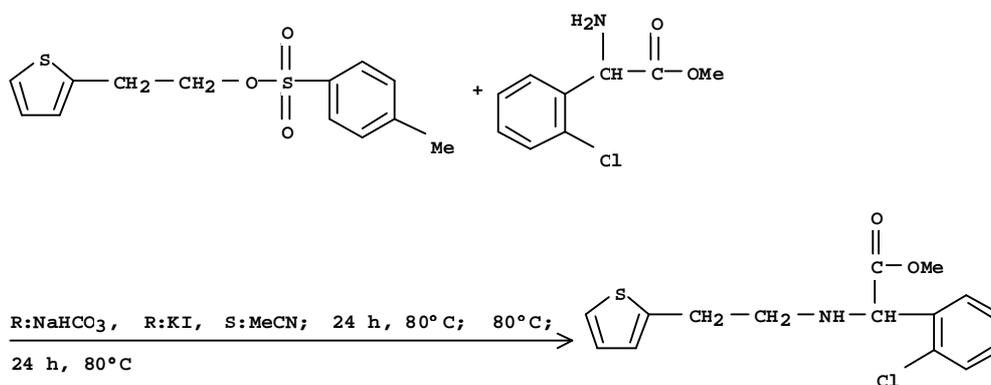
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em quatro etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 2-Thiopheneethanol, 2-(4-methylbenzenesulfonate) – CAS: 40412-06-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester – CAS: 141109-13-9

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 141109-18-4



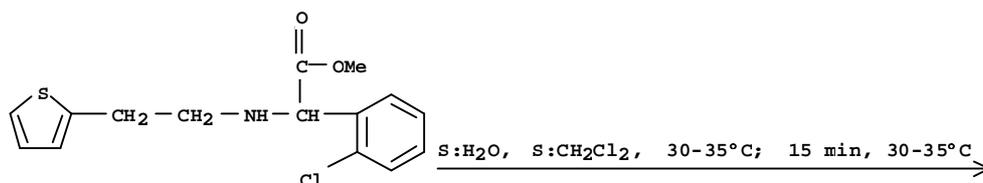
• HCl

NOTE: workup,
Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

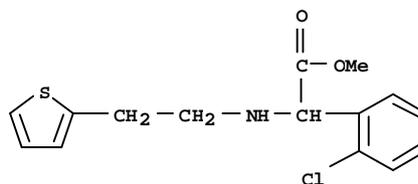
2ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, hydrochloride (1:1) – CAS: 141109-18-4

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester – CAS: 141109-26-4



• HCl



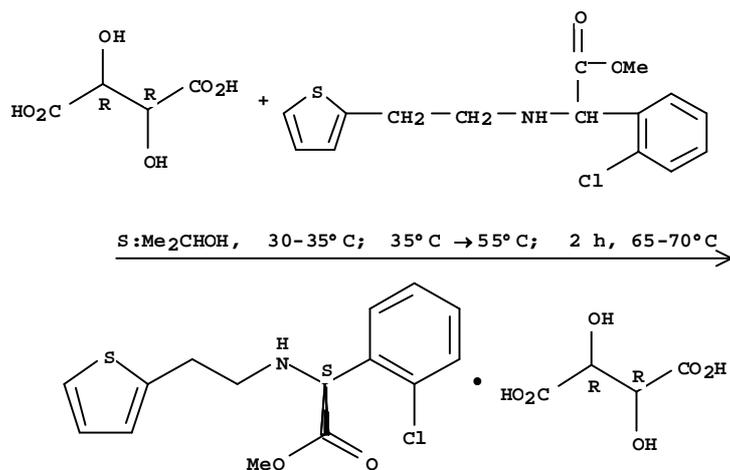
NOTE: Reactants: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Butanedioic acid, 2,3-dihydroxy- (2R,3R) – CAS: 87-69-4

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester – CAS: 141109-26-4

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (9Cl) – CAS: 808732-88-9



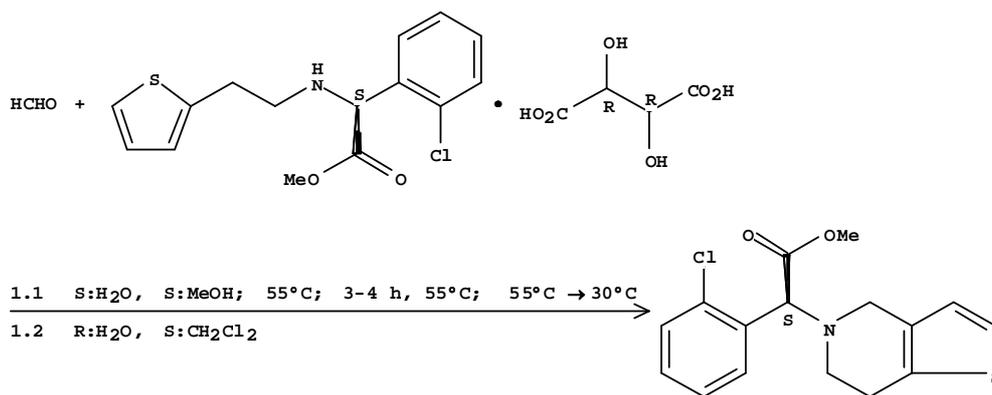
NOTE: stereoselective, workup, resolution,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S)-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (9Cl) – CAS: 808732-88-9

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 20

Título: A process for the preparation of clopidogrel

Detentor: Dinamite Dipharma S.p.A., Italy

Número da Patente: WO 2003093276 A1

Ano: 2003

Resumo: A process for the prepn. of clopidogrel by the condensation reaction of N,N'-bis(4,5,6,7-tetrahydro[3,2-c]thienopyridyl)methane with C1-4 alkyl (2R)-(2-chlorophenyl)-2-haloacetates or alkyl (2R)-2-(2-chlorophenyl)-2-(substituted sulfonyloxy)acetates [e.g., Me (2R)-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-nitrobenzenesulfonyloxy)acetate].

A patente explicita **duas rota de síntese** para o clopidogrel em duas etapas consecutivas cada.

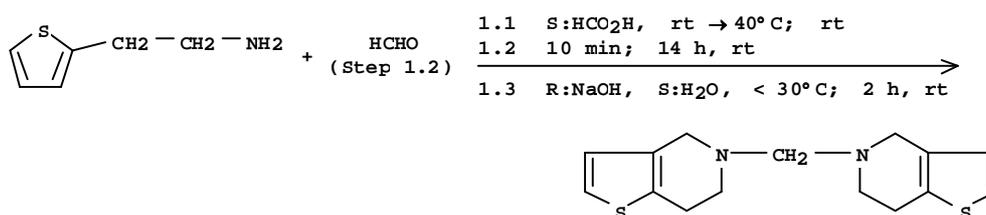
Rota 1 (20.1)

1ª Etapa:

Reatante 1: 2-Thiopheneethanamine – CAS: 30433-91-1

Reatante 2: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine, 5,5'-methylenebis[4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 622835-92-1



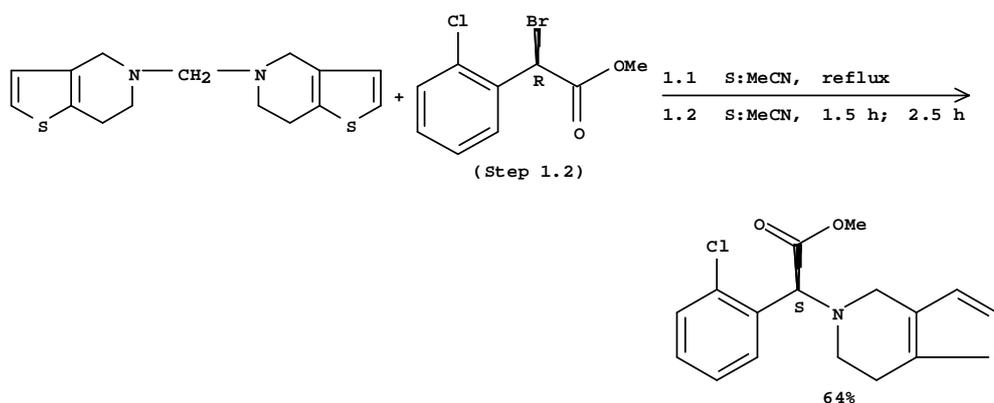
NOTE: paraformaldehyde used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 5,5'-methylenebis[4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 622835-92-1

Reatante 2: Benzeneacetic acid, α -bromo-2-chloro-, methyl ester, (α R) – CAS: 622835-93-2

Produto: Clopidogrel



NOTE: Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

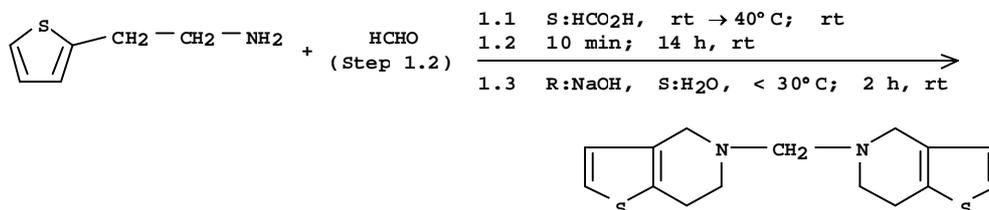
Rota 2 (20.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: 2-Thiopheneethanamine – CAS: 30433-91-1

Reatante 2: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine, 5,5'-methylenebis[4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 622835-92-1



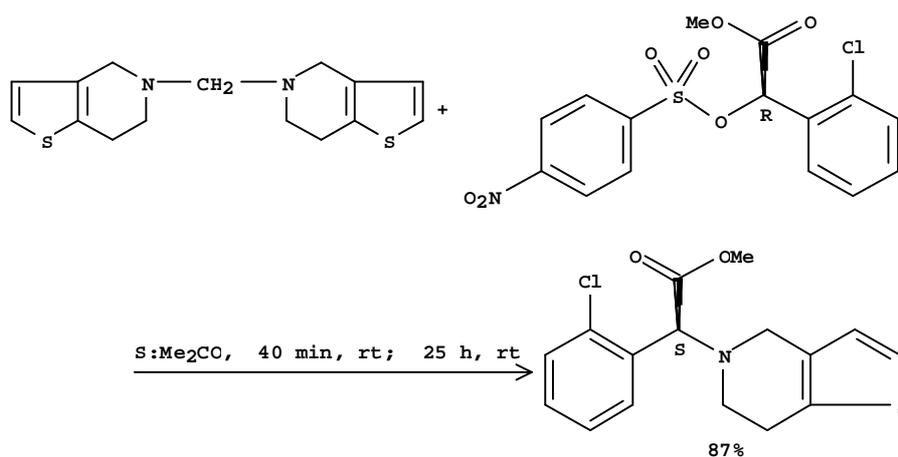
NOTE: paraformaldehyde used,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

2ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 5,5'-methylenebis[4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 622835-92-1

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[4-nitrophenyl)sulfonyl]oxy]-, methyl ester, (α R) – CAS: 223123-80-6

Produto: Clopidogrel



NOTE: optimization study,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 21

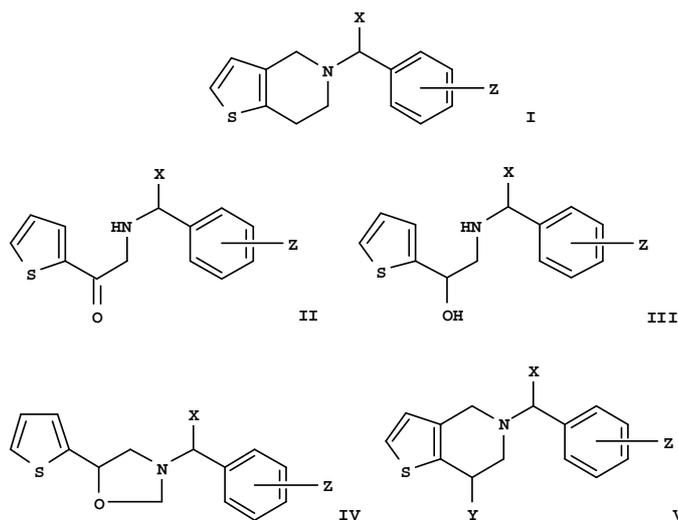
Título: Process for the preparation of tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine derivatives, particularly ticlopidine and clopidogrel, via novel intermediates

Detentor: Brantford Chemicals Inc., Can.

Número da Patente: WO 2003004502 A1

Ano: 2003

Resumo: A process for the prepn. of tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine derivs. I and their pharmaceutically acceptable salts is disclosed [wherein: X = H, CO₂H, alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl, nitrile, or CONR₁R₂; R₁, R₂ = H, alkyl, or part of a heterocycle; Z = H, halo, alkyl, aryl, aryloxy, or alkoxy]. Compds. I include the com. important drugs ticlopidine and clopidogrel, useful as antithrombotics and platelet aggregation inhibitors. The method comprising the steps of: (a) redn. of amino ketones II with suitable reducing agents to obtain amino alcs. III, (b) cyclization of III with formaldehyde (or any chem. equiv.) to obtain oxazolidines IV, (c) rearrangement of IV to produce the (hydr)oxy-substituted tetrahydrothienopyridines V [Y = OH, alkanoyloxy, aryloxy, carbamate or carbonate derivs.], and (d) redn. of V to give I. Synthetic examples are given for the prepn. of racemic and (S)-isomeric clopidogrel. For instance, reaction of (S)-Me o-chlorophenylglycinate with 2-(bromoacetyl)thiophene in DMF at room temp. gave (S)-II (X = CO₂Me, Z = o-Cl) with 95:5 enantiomeric ratio. Redn. of this ketone with NaBH₄ in MeOH gave (S,RS)-III as a mixt of diastereomers. This alc. reacted with 37% formalin in EtOH at 40° to give, after evapn. and azeotropic distn. with PhMe, (S,RS)-IV. Rearrangement of the latter using HCl in dry DMF at 0-35° gave (S,RS)-V, which was reduced by SnCl₂·2H₂O and concd. HCl in AcOH to give (S)-I (X = CO₂Me, Z = o-Cl), i.e. clopidogrel, with a 98:2 enantiomer ratio. Racemic clopidogrel was prepd. likewise. The method uses inexpensive reagents and gives good yields. The novel intermediates in the clopidogrel syntheses and their individual enantiomers are claimed per se.



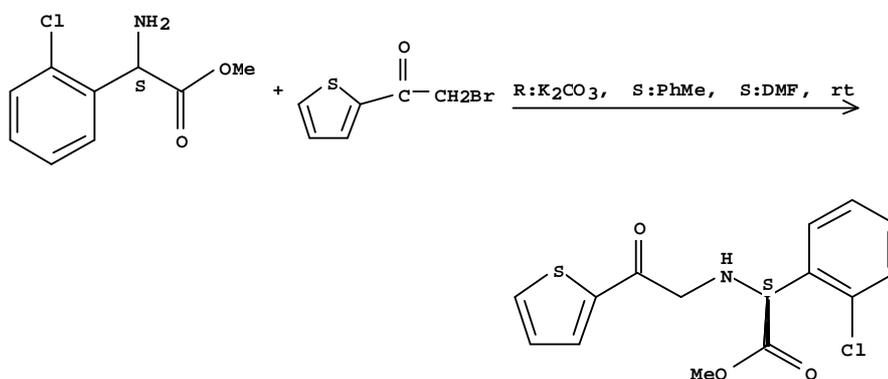
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em cinco etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, α -amino-2-chloro-, methyl ester, (α S) – CAS: 141109-14-0

Reatante 2: Ethanone, 2-bromo-1-(2-thienyl) – CAS: 10531-41-6

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-oxo-2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-89-5

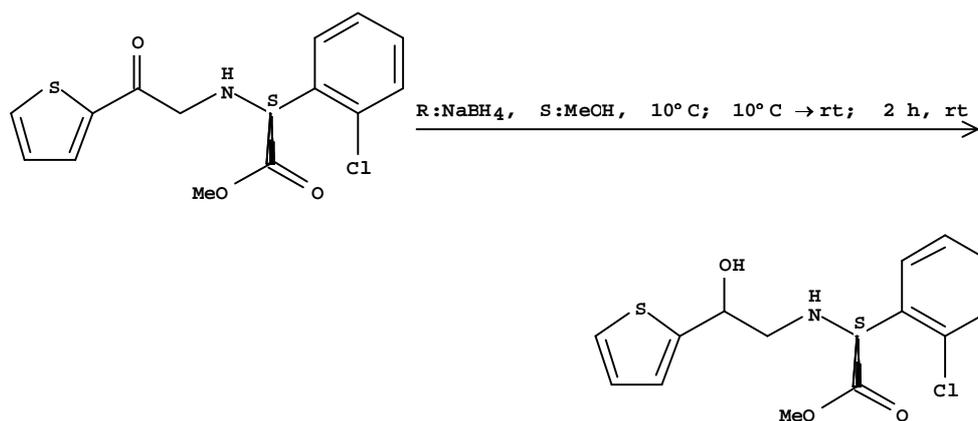


NOTE: monitored to disappearance of starting ester, 95:5 enantiomer ratio,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-oxo-2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-89-5

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-hydroxy-2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-90-8



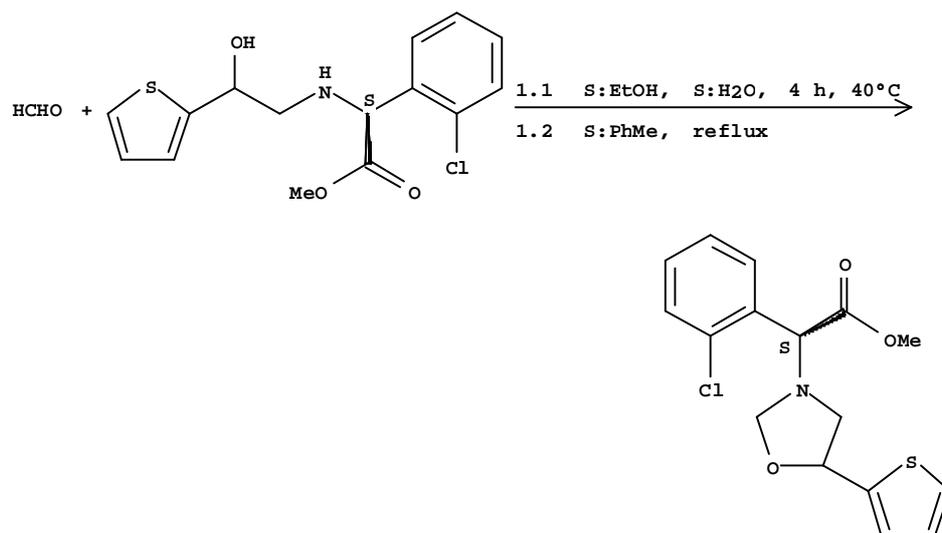
NOTE: mixed diastereomers,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: Formaldehyde – CAS: 50-00-0

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[[2-hydroxy-2-(2-thienyl)ethyl]amino]-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-90-8

Produto: 3-Oxazolidineacetic acid, α -(2-chlorophenyl)-5-(2-thienyl)-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-91-9

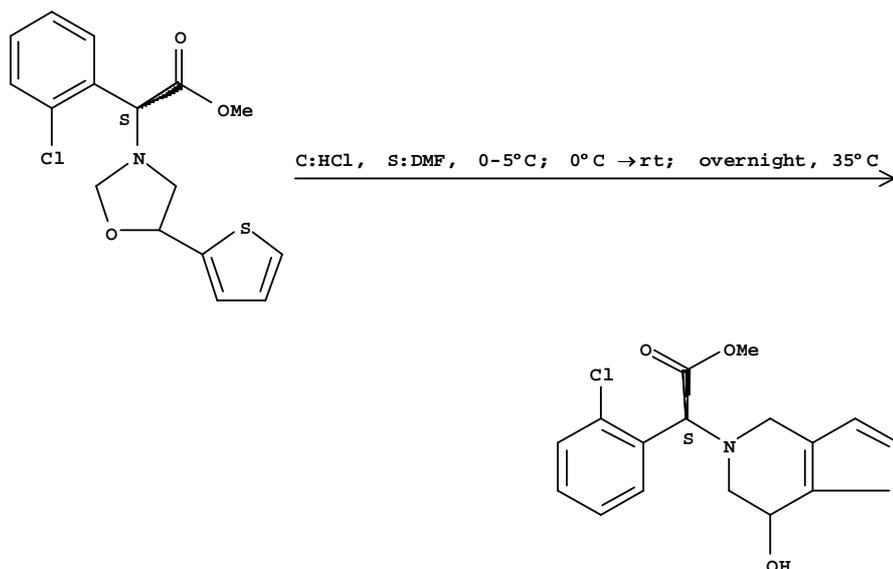


NOTE: evapn. in vacuo; azeotropic distn., mixed diastereomers,
Reactants: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

4ª Etapa:

Reatante 1: 3-Oxazolidineacetic acid, α -(2-chlorophenyl)-5-(2-thienyl)-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-91-9

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-92-0

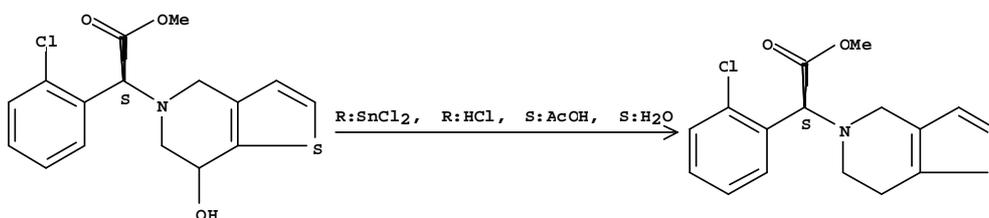


NOTE: monitored to disappearance of starting material, mixed diastereomers,
Reactants: 1, Catalysts: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

5ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro-7-hydroxy-, methyl ester, (α S) – CAS: 478083-92-0

Produto: Clopidogrel



NOTE: monitored to completion, 98:2 enantiomer ratio,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 22

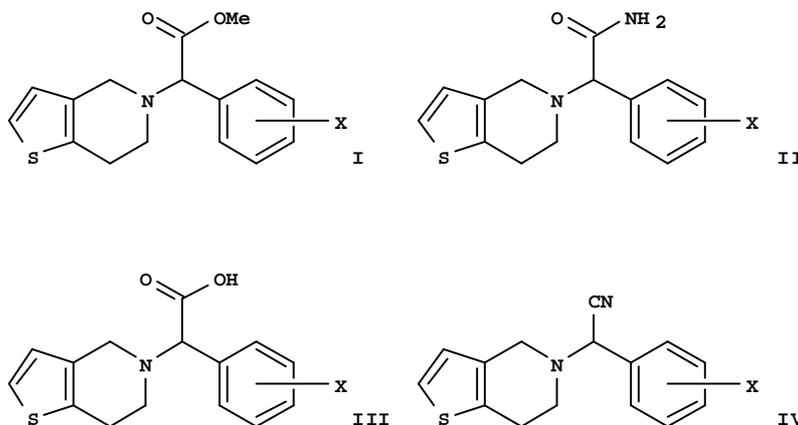
Título: Process for preparing clopidogrel and analogs via synthesis and/or resolution of corresponding acetamide and acetonitrile derivatives.

Detentor: Cadila Healthcare Limited, India

Número da Patente: WO 2002059128 A2

Ano: 2002

Resumo: The invention discloses a multi-step process for the prepn. of thieno[3,2-c]pyridine Me ester derivs. of general formula I [X = H or halo], in either their racemic or optically active (+) or (-) forms, or their salts. The invention also describes processes for prepg. the intermediate amides II, and further processes for prepg. earlier intermediates, including the acids III and/or the nitriles IV. The compds. have one asym. carbon and hence, optically active I and II may be obtained either by resolving the racemic substance, or by using an optically active precursor, which may in turn be resolved. Processes for recycling undesired enantiomers by racemization are also disclosed. I include known, pharmacol. active substances, which have significant platelet anti-aggregating and anti-thrombotic properties. Particularly important is (S)-(+)-I (X = 2-Cl), which is the well-known drug clopidogrel. Thus, the invention aims to provide an inexpensive and com. viable process to prep. compds. I in good yields. A total of 55 synthetic examples are described in detail. For instance, condensation of o-chlorobenzaldehyde with NaCN and 6,7-dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridine in aq. NaHSO₃ gave 97% (□)-IV (X = 2-Cl). Treatment of this nitrile with KOH in t-BuOH gave 94% amide (□)-II (X = 2-Cl). Resoln. of the racemic amide using (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid gave the diastereomeric salt in 75% yield; this was hydrolyzed with aq. base to give 64% (S)-(+)-II (X = 2-Cl). Alternatively, the diastereomeric amide salt was subjected directly to methanolysis with H₂SO₄ in refluxing MeOH to give (S)-(+)-I (X = 2-Cl), i.e. clopidogrel, in 97% yield. Treatment of the latter (clopidogrel base) with H₂SO₄ in acetone under controlled conditions gave polymorph I of clopidogrel bisulfate, m.p. 185° □ 1°, [α_D] = +55.96°, and 99.85% ee.



A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em quatro etapas consecutivas.

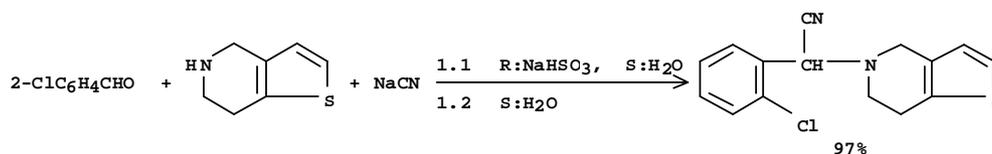
1ª Etapa:

Reatante 1: Benzaldehyde, 2-chloro – CAS: 89-98-5

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 54903-50-3

Reatante 3: Sodium cyanide (Na(CN)) – CAS: 143-33-9

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 444728-11-4

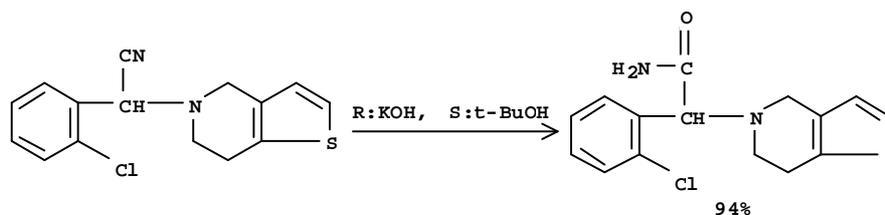


NOTE: optimization study,
Reactants: 3, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2^a Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetonitrile, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 444728-11-4

Produto: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 90055-68-8



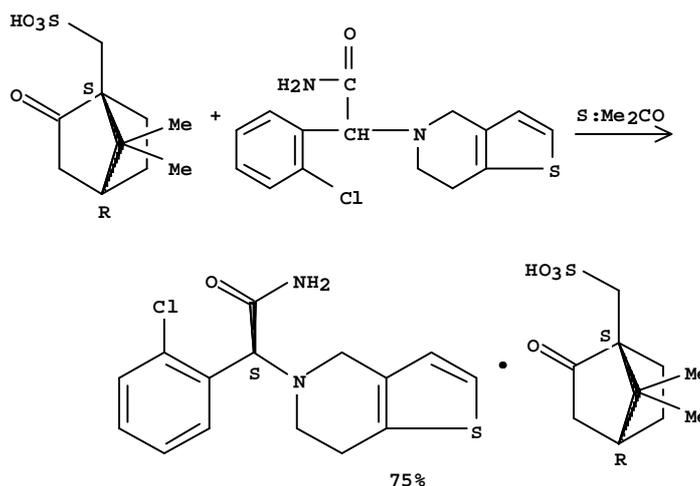
NOTE: optimization study,
Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3^a Etapa:

Reatante 1: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R) – CAS: 3144-16-9

Reatante 2: Thieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide, α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydro – CAS: 90055-68-8

Produto: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)-, compd. with (α S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide (1:1) (9Cl) – CAS: 444728-14-7



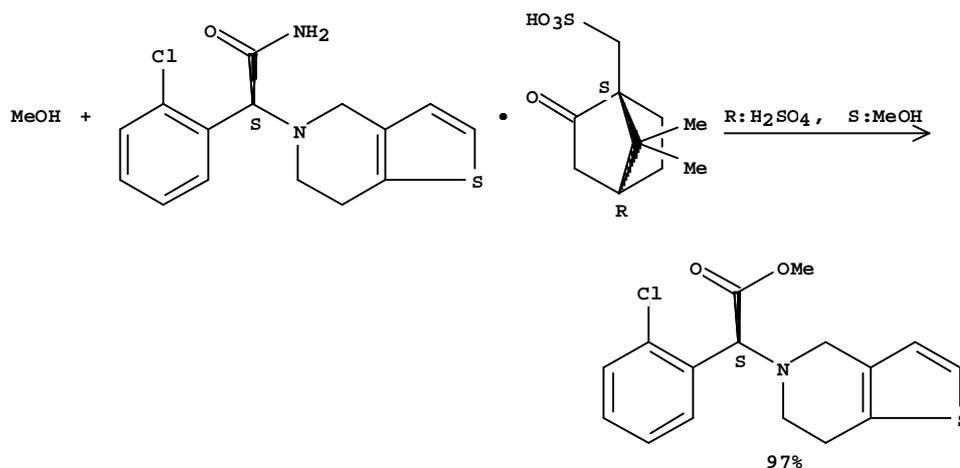
NOTE: optimization study, stereoselective,
Reactants: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

4^a Etapa:

Reatante 1: Methanol – CAS: 67-56-1

Reatante 2: Bicyclo[2.2.1]heptane-1-methanesulfonic acid, 7,7-dimethyl-2-oxo-, (1S,4R)-, compd. with (αS)-α-(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetamide (1:1) (9Cl) – CAS: 444728-14-7

Produto: Clopidogrel



NOTE: optimization study,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

Patente 23

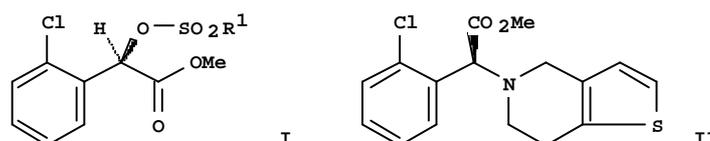
Título: Hydroxyacetic ester derivatives, namely (R)-methyl 2-(sulfonyloxy)-2-(chlorophenyl)acetates, preparation method, and use as synthesis intermediates for clopidogrel

Detentor: SANOFI, Fr

Número da Patente: WO 9918110 A1

Ano: 1999

Resumo: The invention concerns (R)-sulfonyloxyacetic ester derivs. of formula I [R1 = benzyl, C1-4 alkyl optionally substituted by one or several halogen atoms, or Ph optionally substituted by 1 halogen atoms, by 1 linear or branched C1-4 alkyl groups, or by nitro]. The compds. are intermediates in the synthesis of clopidogrel (II), a well-known antithrombotic and platelet antiaggregant. Several examples were prepd., and the compds. were employed in 2 different syntheses of II. For instance, (R)-2-hydroxy-2-(2-chlorophenyl)acetic acid was converted to its Me ester in 94% yield and >99% optical purity using H₂SO₄ in MeOH. The Me ester was treated with PhSO₂Cl, pyridine, and LiClO₄ in dichloroethane, to give title compd. I [R1 = Ph] in 90% yield and >99% optical purity. Reaction of the latter with 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine in CH₂Cl₂ in the presence of aq. 30% K₂CO₃ for 5 h gave II in 94.5% yield and 96.2% optical purity.



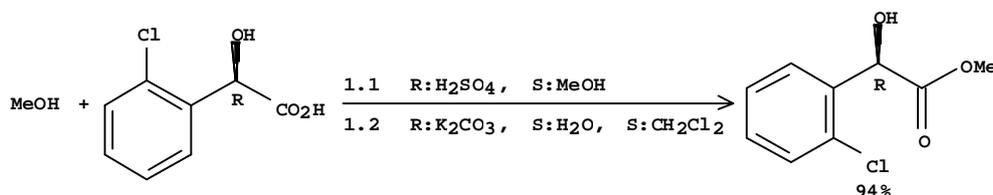
A patente explicita **uma rota de síntese** para o clopidogrel em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Methanol – CAS: 67-56-1

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, (α R) – CAS: 52950-18-2

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester, (α R) – CAS: 32345-59-8



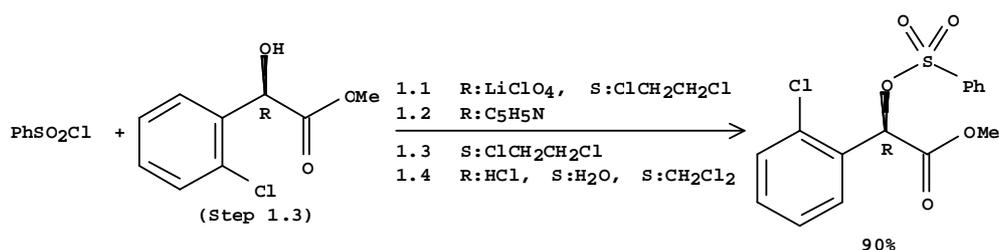
NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: Benzenesulfonyl chloride – CAS: 98-09-9

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -hydroxy-, methyl ester, (α R) – CAS: 32345-59-8

Produto: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl ester, (α R) – CAS: 223123-46-4



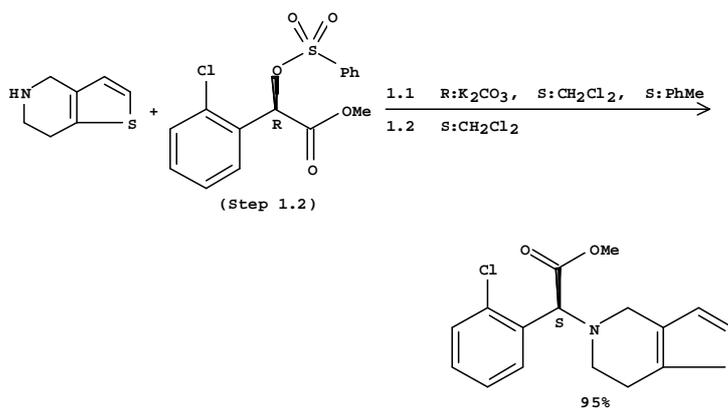
NOTE: claimed step,
Reactants: 2, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 4

3ª Etapa:

Reatante 1: Thieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro – CAS: 54903-50-3

Reatante 2: Benzeneacetic acid, 2-chloro- α -[(phenylsulfonyl)oxy]-, methyl ester, (α R) – CAS: 223123-46-4

Produto: Clopidogrel



NOTE: solvent and stoichiometry det. yield and purity,
Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Ácido Zoledrônico

O ácido zoledrônico apresentou 15 patentes contendo rota de síntese detalhada que serão apresentadas a seguir.

Patente 1

Título: Preparation of biphosphonic acids and salts thereof.

Detentor: Chemi S.p.A., Italy

Número da Patente: WO 2003093282 A1

Ano: 2003

Resumo: A process for prepg. bisphosphonic acids, (M1O)(M2O)P(O)C(R1)(OH)P(O)(OM3)(OM4) (M1-M4 = H, monovalent cation; R1 = Me, 2-(1-imidazolyl)methyl, 3-pyridylmethyl, 2-imidazo[1,2-a]pyridinylmethyl, H₂N(CH₂)_n, n = 2-5, Me₂NCH₂CH₂, n-PrN(Me)(CH₂)₅, etc.), characterized in that the reaction of synthesis is conducted in a reaction consisting of bisphosphonic acids, is described. Thus, reaction of α -aminobutyric acid with PCl₃ in the presence of tributylammonium chloride (prepn. given), aq. NaOH, and usual workup gave 31% sodium alendronate.

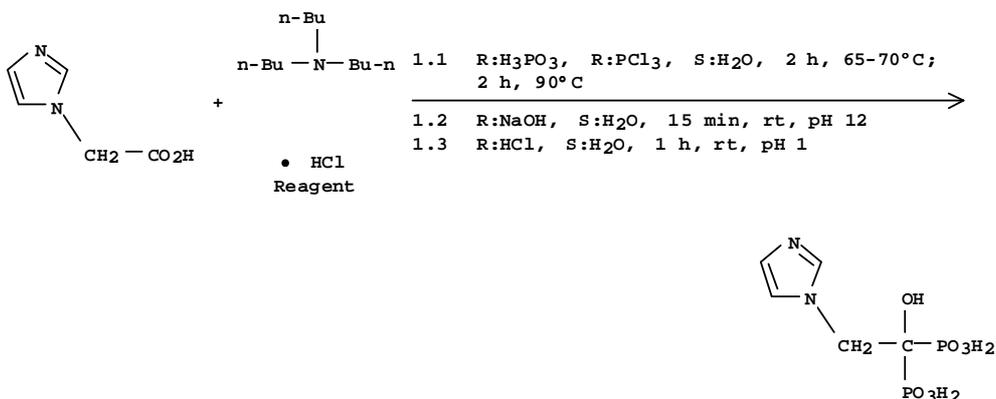
A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa.

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Reatante 2: 1-Butanamine, N,N-dibutyl-, hydrochloride (1:1) – CAS: 6309-30-4

Produto: ácido zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 5, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 2

Título: Use of certain diluents for making bisphosphonic acids.

Detentor: Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel; Teva Pharmaceuticals Usa, Inc

Número da Patente: WO 2003097655 A1

Ano: 2003

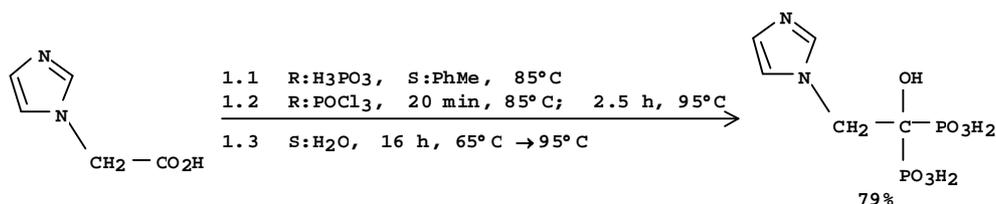
Resumo: Provided is a novel method of making bisphosphonic acids, e.g. risedronic acid, including the step of combining a carboxylic acid, phosphorous acid, and a halophosphorous compd. in the presence of a diluent that is an arom. hydrocarbon or a silicone fluid. When the diluent is an arom. hydrocarbon, an inert support or ortho-phosphoric acid codiluent is advantageously included. Thus, reaction of 3-pyridineacetic acid hydrochloride with phosphorus acid in PhMe contg. silicone fluid followed by treatment with phosphorus oxychloride and workup gave risedronic acid monohydrate.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: silicone oil at first step,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 3

Título: A process for preparation of bisphosphonic acid compounds.

Detentor: Sun Pharmaceutical Industries Limited, India

Número da Patente: WO 2005044831 A2

Ano: 2005

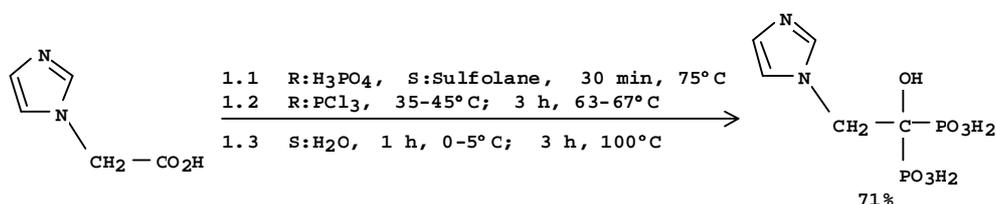
Resumo: The present invention provides a novel process for prepn. of bisphosphonic acids I (A = straight chain or branched alkyl, C3-10 cycloalkyl; B = alkyl, aralkyl, arom., heteroarom., etc.) or salts thereof, e.g. alendronic acid, by reacting a carboxylic acid, phosphorous acid and a halophosphorous compd. in a water miscible neutral solvent. Thus, reaction of 4-aminobutyric acid with phosphorus acid in sulfolane at 75° followed by treatment with PCl₃ and hydrolysis and basification with aq. NaOH gave 68.5% alendronic acid monosodium trihydrate.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 4

Título: Process for preparation of zoledronic acid.

Detentor: Mailin Advanced Technology Development Co., Ltd., Wuhan, Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 1472215 A

Ano: 2004

Resumo: This invention pertains to a method for producing zoledronic acid which comprises substituting 1H-imidazole with Et haloacetate in acetone in the presence of anhyd. K₂CO₃ at 30-50 °C for 4-6 h to obtain 1H-imidazole-1-acetic acid Et ester; hydrolyzing with 3-6 N HCl under refluxing for 2-4 h to obtain 1H-imidazole-1-acetic acid; mixing with H₃PO₃ in chlorobenzene, dropping PCl₃ at 80-100 °C in 1-2 h, stirring at 80-100 °C for 2 h, removing chlorobenzene, adding 6-10 N HCl, refluxing for 2-4 h, filtering, concg., adding water, crystg. at 0-(-10) °C, and drying.

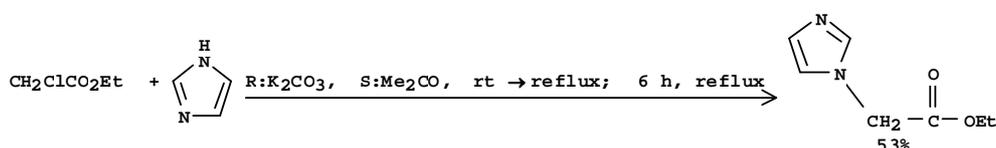
A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: Acetic acid, 2-chloro-, ethyl ester – CAS: 105-39-5

Reatante 2: 1H-Imidazole – CAS: 288-32-4

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid, ethyl ester – CAS: 17450-34-9

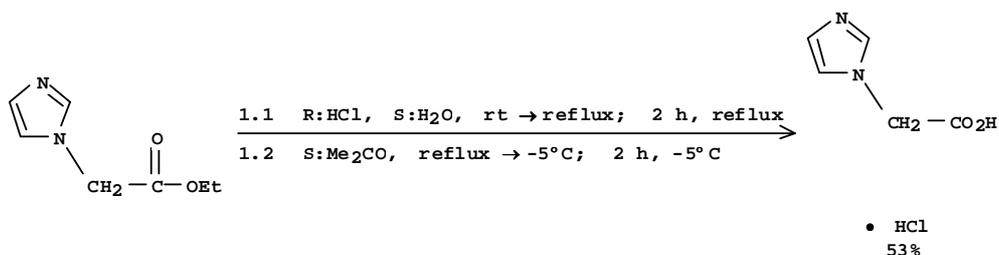


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, ethyl ester – CAS: 17450-34-9

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid, hydrochloride (1:1) – CAS: 87266-37-3

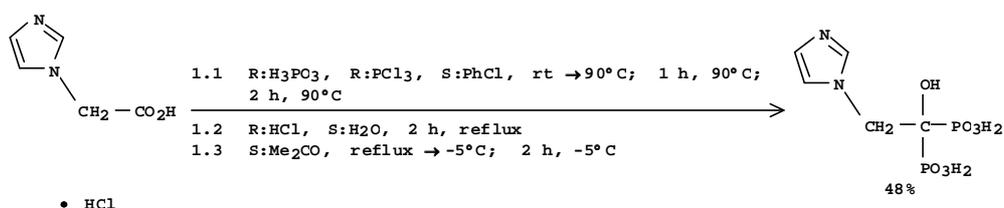


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, hydrochloride (1:1) – CAS: 87266-37-3

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 3,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 5

Título: An improved process for the preparation of zoledronic acid.

Detentor: Natco Pharma Limited, India

Número da Patente: WO 2005063717 A1

Ano: 2005

Resumo: The invention disclosed in this application relates to an improved process for the prepn. of zoledronic acid, given below which comprises heating at a temp. in the range of 50-80° a soln. of imidazol-1-ylacetic acid hydrochloride with ortho-phosphoric acid in a solvent medium where b.p. of the solvent used in lesser or close to that of phosphorous trichloride, adding phosphorous trichloride to the reaction mass slowly over a period of 2-3h at a temp. in the range of 50-80°, keeping the resulting reaction mass at a temp. in the range of 50-80° for a period of 1-6h, adding hydrochloric acid to the reaction mass and keeping the reaction mass at a temp. in the range of 60-120°, sepg. the org. solvent from the reaction mass while it is still hot, and dilg. the aq. layer contg. zoledronic acid with water miscible solvent. Zoledronic acid is widely used as a bone resorption inhibitor.

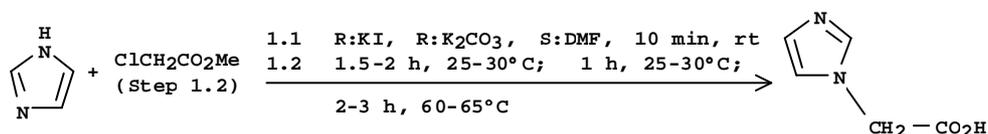
A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em três etapas consecutivas.

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole – CAS: 288-32-4

Reatante 2: Acetic acid, 2-chloro-, methyl ester – CAS: 96-34-4

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

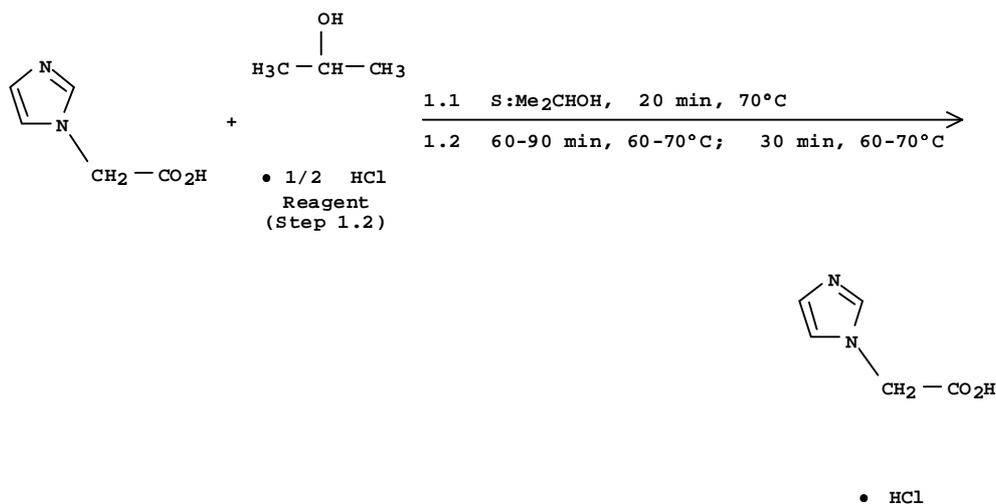


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

2ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid, hydrochloride (1:1) - CAS: 87266-37-3

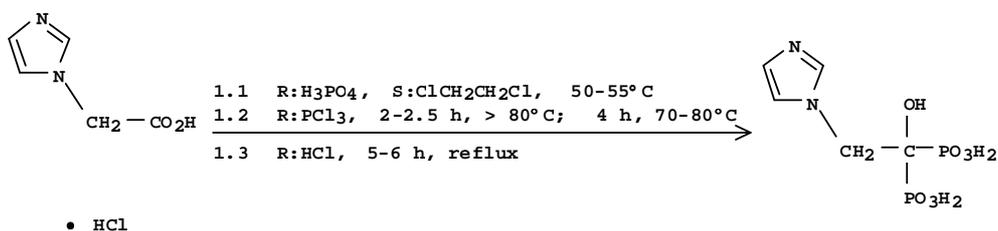


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

3ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, hydrochloride (1:1) - CAS: 87266-37-3

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 6

Título: A process for the preparation of 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid.

Detentor: Sun Pharmaceutical Industries Limited, India

Número da Patente: WO 2005066188 A1

Ano: 2005

Resumo: The present invention provides a process for prepn. of 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, I, said process comprising (a) reacting imidazole with chloroacetyl chloride and benzyl alc. in homogeneous system in one pot to obtain benzyl 1-imidazolylacetate, (b) debenzylating benzyl 1-imidazolylacetate, to imidazol-1-ylacetic acid and (c) converting later to I.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em três etapas consecutivas

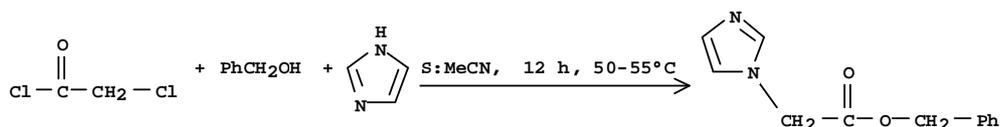
1ª Etapa:

Reatante 1: Acetyl chloride, 2-chloro – CAS: 79-04-9

Reatante 2: Benzenemethanol – CAS: 100-51-6

Reatante 3: 1H-Imidazole – CAS: 288-32-4

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid, phenylmethyl Ester – CAS: 134807-23-1

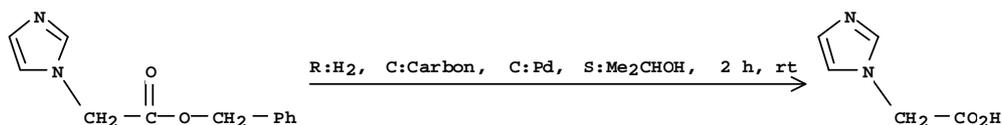


NOTE: Reactants: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, phenylmethyl Ester – CAS: 134807-23-1

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

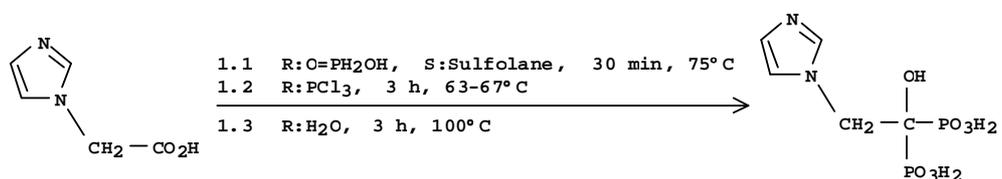


NOTE: Reactants: 1, Reagents: 1, Catalysts: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 7

Título: An improved process for the preparation of alkyl- and aryl-substituted α -hydroxy-1,1-ethanediphosphonic acids and salts thereof by solvent-free reaction of carboxylic acids with phosphorous acid and phosphorus oxychloride.

Detentor: Lyogen Limited, Cyprus

Número da Patente: WO 2005063779 A2

Ano: 2005

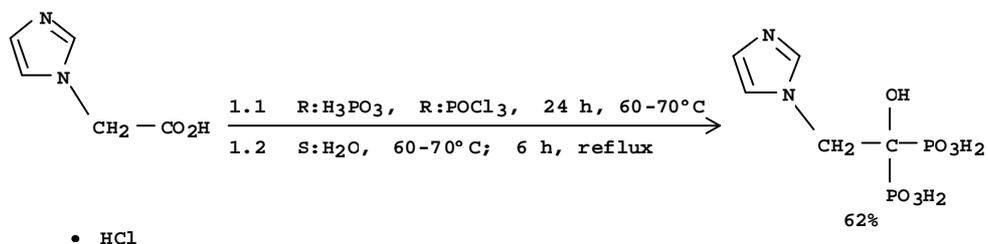
Resumo: α -Hydroxy-1,1-ethanediphosphonic acids $R(CH_2)_mC(OH)[PO(OH)_2]_2$ [$m = 1-8$; $R =$ dialkylamino or 5- or 6-membered (hetero)aryl, preferably imidazolyl and pyridinyl], preferably risedronic, zoledronic and ibandronic acids, useful in therapy as inhibitors of bone reabsorption (no data) were prepd. by reaction carboxylic acids $R(CH_2)_mCOOH$ (same m , R) with 2-4 equiv of $POCl_3$ and 8-12 equiv of H_3PO_3 , preferably the carboxylic acid: $POCl_3$: H_3PO_3 ratio is 1:3:10. In an example, addn. of 0.19 mol of $POCl_3$ to a mixt. of 0.06 mol of (3-pyridinyl)acetic acid and 0.58 mol of H_3PO_3 followed by stirring at 60-70° for 24 h with subsequent aq. work-up gave 1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)-1,1-ethanediphosphonic acid (risedronic acid) in 60% yield. Amorphous monosodium salt of 1-hydroxy-2-[(methyl)(pentyl)amino]-1,1-1,1-ethanediphosphonic acid (monosodium ibandronate), useful in the pharmaceutical use due of its increased bioavailability (no data) was prepd. by neutralization of 10 g of analogously prepd. ibandronic acid in 200 mL of water by 1M NaOH to pH 4.3-4.4 and lyophilization of the resulting soln.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, hydrochloride (1:1) – CAS: 87266-37-3

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: no solvent stage 1,
Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 8

Título: Highly tritium-labeled [3H]-2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid.

Detentor: Institut Molekulyarnoi Genetiki Rossiiskoi Akademii Nauk, Russia

Número da Patente: RU 2265025 C1

Ano: 2005

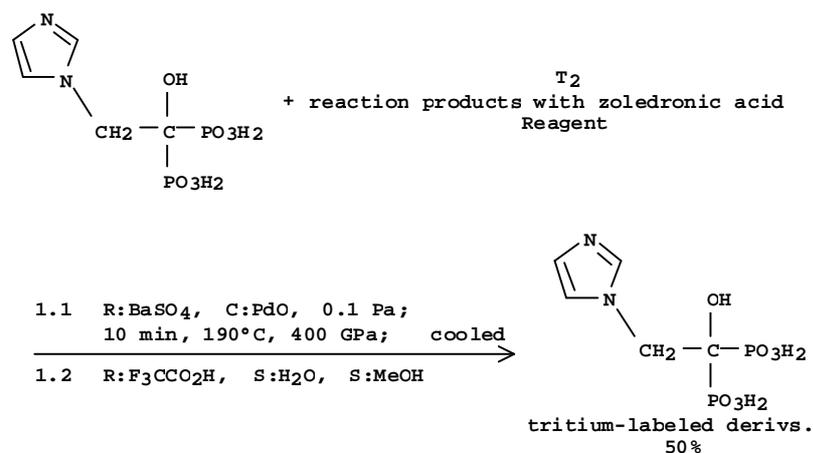
Resumo: A highly tritium-labeled analog of the physiol. active compd., [3H]-2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, is claimed. This deriv. (18-20 Ci/mmol) is prepd. by tritiation of unlabeled zoledronic acid with gaseous tritium in presence of PdO/BaSO₄ catalyst at 190° for 10 min at 400 hPa.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: Phosphonic acid, P,P'-[1-hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]bis –
CAS: 118072-93-8

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: radiochemical,
Reactants: 1, Reagents: 3, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 9

Título: Preparation of zoledronic acid from imidazole.

Detentor: Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Peop. Rep. China

Número da Patente: CN 1693308 A

Ano: 2005

Resumo: The invention provides a method for prepg. zoledronic acid, i.e. 2-imidazol-1-yl-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid monohydrate. The method includes reacting imidazole with α -haloacetate or α -haloacetonitrile in inert soln. contg. no active hydrogen in the presence of base to generate an intermediate; hydrolyzing the intermediate in 85% phosphoric acid; reacting with phosphorus trichloride or phosphorus oxychloride; hydrolyzing in the presence of acid; and recrystg. in distd. water to obtain the title zoledronic acid, wherein the inert soln. includes 1,4-dioxane, THF, Bu ether, DMSO.

A patente explicita **duas rotas de síntese** para o ácido zoledrônico ambas em uma etapa.

Rota 1 (9.1)

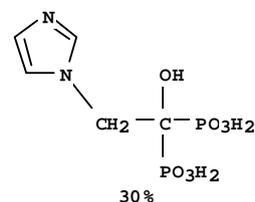
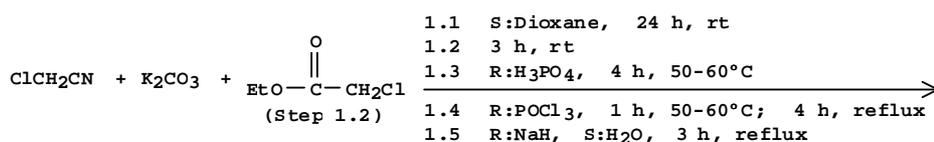
1ª Etapa:

Reatante 1: Acetonitrile, 2-chloro – CAS: 107-14-2

Reatante 2: Carbonic acid, potassium salt (1:2) – CAS: 584-08-7

Reatante 3: Acetic acid, 2-chloro-, ethyl ester – CAS: 105-39-5

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 3, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 5

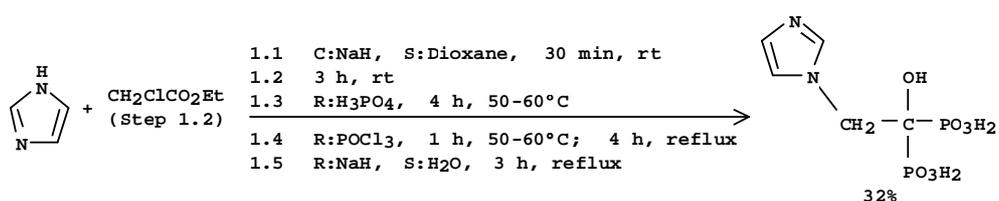
Rota 2 (9.2)

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole – CAS: 288-32-4

Reatante 2: Acetic acid, 2-chloro-, ethyl ester – CAS: 105-39-5

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 2, Reagents: 3, Catalysts: 1, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 5

Patente 10

Título: Improved process for producing of 1-hydroxy-1,1-alkylidenebisphosphonic acids by reaction of carboxylic acids with phosphorous acid and phosphorus halides in aliphatic hydrocarbon or cyclic ether solvents

Detentor: Jubilant Organosys Limited, India

Número da Patente: WO 2006134603 A1

Ano: 2006

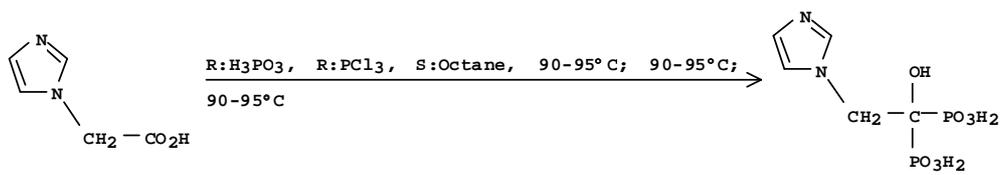
Resumo: Bisphosphonic acids $RCH_2C(OH)[PO(OH)_2]_2$ [2, R = H, (un)substituted C1-8 alkyl, (hetero)aryl; preferably R = H, H_2NCH_2 , Me_2NCH_2 , $H_2N(CH_2)_4$, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, $(C_5H_{11})MeNCH_2$, $H_2NCH_2CH_2$, 3-pyridinyl, 1-imidazolyl, which corresponds to etidronic, pamidronic, olpadronic, neridronic, minodronic, ibandronic, alendronic, risedronic and zoledronic acids], useful as agents for treatment of bone and calcium metab. diseases (no data), were prepd. by an improved process comprising reaction of RCH_2CO_2H with 1-6 equiv (preferably 3.5-4.5 equiv) of H_3PO_3 and 2-6 equiv (preferably 3.5-4.5 equiv) of a halophosphorus compd., preferably PCl_3 , PCl_5 , $POCl_3$, PBr_3 , PBr_5 and $POBr_3$, in 5-40 L kg^{-1} of a non-halogenated org. solvent, preferably in octane, heptane, cyclohexane, THF or dioxane, at 60° to reflux temp. with subsequent addn. of 2.5-20 L kg^{-1} of water for 15-20 h; the product bisphosphonic acid is then isolated from aq. phase by addn. of an antisolvent, preferably by addn. of an alc., ketone, nitrile or cyclic ether. In an example, zoledronic acid (2, R = 1-imidazolyl) was prepd. by the reaction of 50 g of 1H-imidazole-1-acetic acid with 150 g of phosphorous acid in 1000 mL of n-octane at $90-95^\circ$ with subsequent addn. of 250 g of PCl_3 ; after the addn. of 500 mL of water, 70 g of the product was isolated from aq. layer by addn. of 2000 mL of methanol at $0-5^\circ$.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Alternative solvent could be used,
 Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
 Steps: 1, Stages: 1

Patente 11

Título: A crystalline form of hydrated zoledronic acid, its preparation and pharmaceutical composition containing it

Detentor: Gador S.A., Argent

Número da Patente: WO 2007016982 A1

Ano: 2007

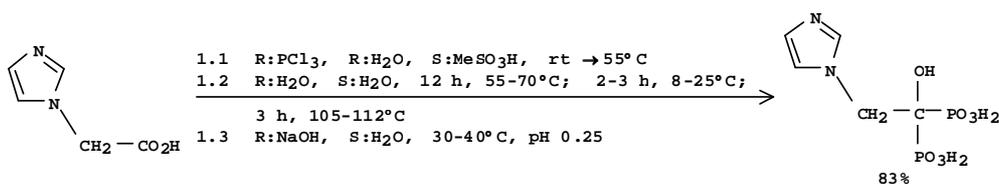
Resumo: A new cryst. form of hydrated zoledronic acid, $RCH_2C(PO_3H_2)_2OH$ ($R = 1H\text{-imidazol-1-yl}$) is claimed, characterized by its x-ray powder diffractogram as well as by its spatial at. distribution in the red cryst. form and its thermal anal. curves. A process to obtain this cryst. form, which includes the synthesis of the corresponding acid, is also claimed. Thus, treating 200 g 1H-imidazole-1-acetic acid with 856 mL PCl_3 and 171 mL H_2O in 240 mL $MeSO_3H$ at $55\text{-}70^\circ$ for 12 h, followed by treatment with aq. $NaOH$ for partial neutralization to pH 0.25 and isolation and drying of cryst. product gave 83% zoledronic acid; the trihydrate and monohydrate are prepd. from suspension of the crude product in H_2O . A pharmaceutical compn. contg. a cryst. form of hydrated zoledronic acid is claimed (no data).

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: partial neutralization stage 3,
Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 12

Título: Processes for the preparation of pure zoledronic acid

Detentor: Wockhardt Ltd., India

Número da Patente: WO 2007069049 A2

Ano: 2007

Resumo: The invention relates to processes for the prepn. of pure zoledronic acid or pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention also relates to pharmaceutical compns. that include the pure zoledronic acid. Thus, reaction of imidazole with Me chloroacetate in the presence of K₂CO₃/KI gave Me imidazole-1-yl acetate which on hydrolysis gave imidazole-1-yl acetic acid. Reaction of imidazole-1-yl acetic acid with phosphorus acid and PCI₃ gave title zoledronic acid.

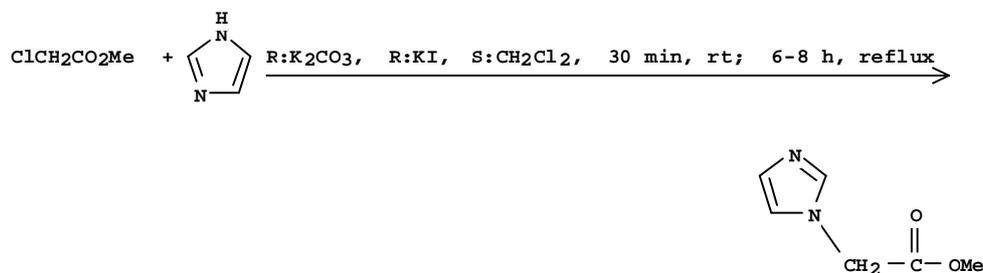
A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em três etapas consecutivas

1ª Etapa:

Reatante 1: Acetic acid, 2-chloro-, methyl ester – CAS: 96-34-4

Reatante 2: 1H-Imidazole – CAS: 288-32-4

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid, methyl ester – CAS: 25023-22-7

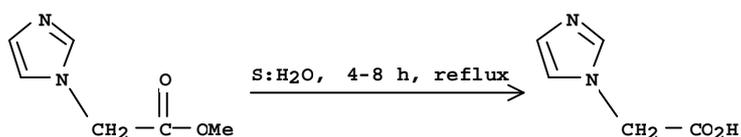


NOTE: Reactants: 2, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

2ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, methyl ester – CAS: 25023-22-7

Produto: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

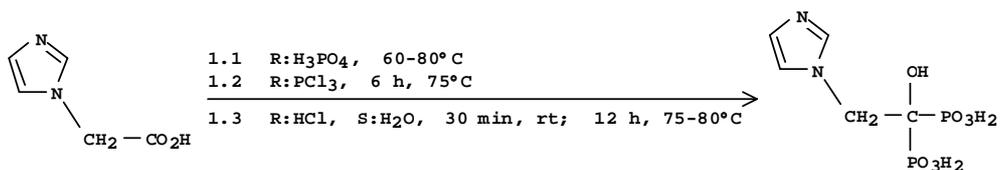


NOTE: Reactants: 1, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 1

3ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 3, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 3

Patente 13

Título: Process for the preparation of biphosphonic acids and salts thereof

Detentor: Hovione Inter Limited, Switz.; Turner, Craig, Robert

Número da Patente: WO 2008056129 A1

Ano: 2008

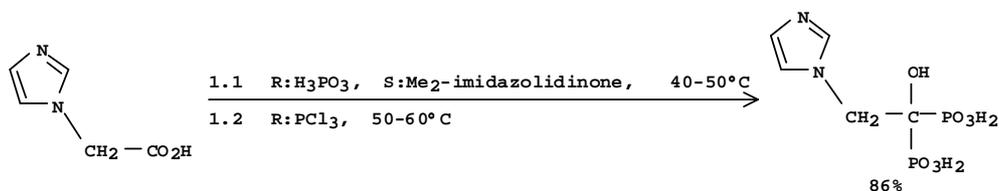
Resumo: A process for the prepn. of biphosphonic acids, $(HO)2P(O)C(R1)(OH)P(O)(OH)2$ ($R1 = \text{alkyl, arylalkyl, arom., heteroarom.}$), and pharmaceutical acceptable salts thereof, comprises reacting a carboxylic acid with phosphorous trichloride and phosphorous acid in the presence of an aprotic polar solvent. Thus, reaction of 3-pyridylacetic acid with $H3PO3$ in N,N' -dimethylethyleneurea at $40-50^\circ$ followed by treatment with $PCl3$ and adjusting pH to 8-9 via treatment with $NaOH$ gave 60% risedronic acid sodium salt.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 2

Patente 14

Título: Process for preparation of hydroxymethylenebis(phosphonic acid) derivatives from reaction of carboxylic acids or esters with phosphonic acid and phosphorus trichloride in presence of surfactant

Detentor: Przedsiębiorstwo Produkcyjno-Wdrozeniowe IFOTAM Sp. z o.o., Pol

Número da Patente: PL 196357 B1

Ano: 2007

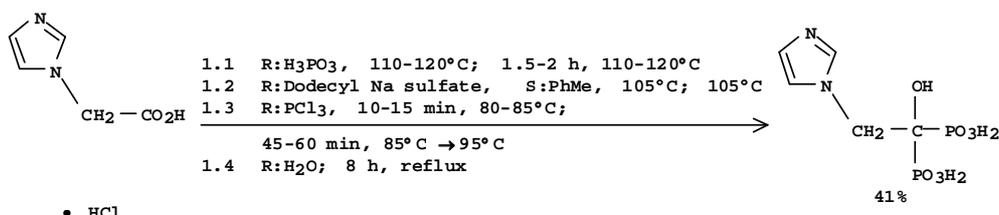
Resumo: Hydroxymethylenebis(phosphonic acid) derivs. $Z(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2\text{OH}$ [$Z = \text{NR}_1\text{R}_2$, where $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}, \text{C}_1\text{-5 alkyl}$, or $Z = (\text{un})\text{satd. (un)substituted heterocyclic ring}$; $n = 1\text{-}5$], useful as anti-osteoporosis drugs (no data), are prepd. by condensation reaction of a carboxylic acid or its ester $Z(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$ (same Z, n ; $\text{R} = \text{H}, \text{C}_1\text{-4 alkyl}$) with phosphonic acid and phosphorus trichloride, such that the reaction is carried out in an emulsion of molten carboxylic acid or its ester and phosphonic acid generated in the solvent by using $\square 0.001$ mol/mol $Z(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$, preferably $0.004\text{-}0.04$ mol of a surfactant, such as an alkali metal long-chain alkyl sulfate, preferably sodium lauryl sulfate, or a polyoxyethylene sorbitan ester with a fatty acid, preferably polyoxyethylene(20) sorbitan monolaurate (Tween 20). The mixt. of phosphonic acid and substrate $Z(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}$ are first melted, and then the surfactant and solvent are added to the melt and the mixt. is stirred vigorously to produce an emulsion, whereupon this emulsion is added to the reaction with PCl_3 and then the product thus formed is hydrolyzed with water. E.g., melting 10 mol 4-aminobutyric acid and 20 mol phosphonic acid together at $105\text{-}110^\circ$ for about 2 h, then cooling to $90\text{-}95^\circ$ and adding 2.5 L PhMe and 25 g Na lauryl sulfate and stirring vigorously to form an emulsion, then adding 20 mol PCl_3 dropwise in about 20 min and heating to $85\text{-}90^\circ$ for about 1 h 45 min, then adding 2.5 L cold, purified H_2O dropwise and refluxing for 8 h gives 71% alendronic acid [$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2\text{OH}$].

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid, hydrochloride (1:1) – CAS: 87266-37-3

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 4, Solvents: 1,
Steps: 1, Stages: 4

Patente 15

Título: Processes for manufacturing bisphosphonic acids

Detentor: Albemarle Corporation, USA

Número da Patente: WO 2008157050 A1

Ano: 2008

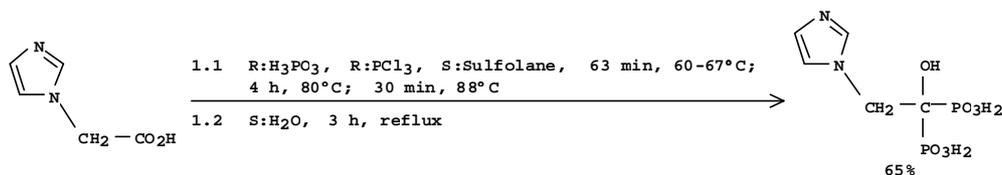
Resumo: Processes are provided for prepg. bisphosphonic acids, wherein phosphorous acid and phosphorous halide compd. are fed into compn. comprising imidazole-1-ylacetic acid, or the like, and polar solvent; the reaction mixt. remains stirrable and is quenched by inputting into water; and after cooling, bisphosphonic acid I (R1 = Me, 1-imidazolylmethyl, 3-pyridylmethyl, 3-benzimidazolylmethyl, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NMe₂, CH₂CH₂CH₂NMeCH₂Bu, etc.; M1-M4 = H, monovalent cation) can be isolated.

A patente explicita **uma rota de síntese** para o ácido zoledrônico em uma etapa

1ª Etapa:

Reatante 1: 1H-Imidazole-1-acetic acid – CAS: 22884-10-2

Produto: Ácido Zoledrônico



NOTE: Reactants: 1, Reagents: 2, Solvents: 2,
Steps: 1, Stages: 2