

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

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

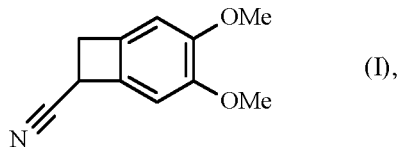
(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0048 (22) Data depozit: 2014.05.08 (31) Nr.: 1354504 (32) Data: 2013.05.17 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2014.11.30, BOPI nr. 11/2014	(13) A2
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: VAYSSE-LUDOT Lucile, FR; LE FLOHIC Alexandre, FR; VAULTIER Michel, FR; PUCHEAULT Mathieu, FR; KAMINSKI Thomas, FR (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

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

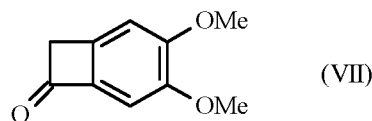
(57) Rezumat:

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



care este utilizat ca intermediar în sinteza ivabradinei.

Conform procedurii revendicat compusul cu formula (VII):



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

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

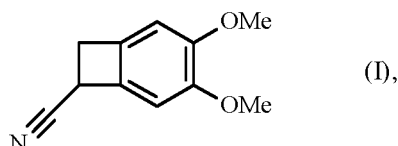
Procedul de sinteză a ivabradinei, a sărurilor sale acceptabile farmaceutic și a hidraților săi este caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VII) este transformat în intermediarul cu formula (I) conform procedurii sus-menționat, care ulterior este transformat în ivabradină.

Revendicări: 17

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

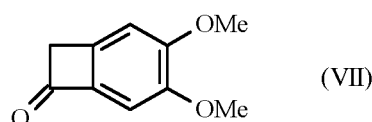
(57) Abstract:

1
The invention relates to a process for the synthesis of nitrile of formula (I):



used as an intermediate in the synthesis of ivabradine.

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



is subjected to the action of 1-(isocyanomethylsulphonyl)-4-methylbenzene

2
(TosMIC) in the presence of a base in an organic solvent to yield the compound of formula (I).

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

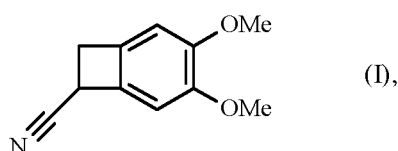
The process for the synthesis of ivabradine, pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates thereof is characterized in that the compound of formula (VII) is converted into the intermediate of formula (I) according to the above mentioned process, and then the intermediate of formula (I) is converted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

Claims: 17

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

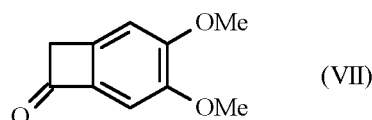
(57) Реферат:

1
Изобретение относится к способу синтеза нитрила формулы (I):



используемого как интермедиат в синтезе ивабрадина.

Согласно заявленному способу, соединение формулы (VII):



подвергают воздействию 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола

2
(TosMIC) в присутствии основания в органическом растворителе для получения соединения (I).

Также раскрывается способ получения соединения (VII) через взаимодействие 1,2-дибромо-4,5 диметоксибензола с 1,1-диалкоксиэтенем в присутствии металлоорганического соединения.

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

П. формулы: 17

Şef secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria