



MD 4275 C1 2014.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4275** (13) **C1**
(51) Int.Cl.: *C07D 223/16* (2006.01)
C07C 209/24 (2006.01)
C07C 13/44 (2006.01)
C07C 211/11 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

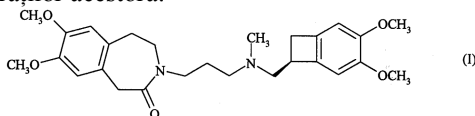
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2012 0123 (22) Data depozit: 2012.12.14 (31) Nr.: 11/03934 (32) Data: 2011.12.20 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2013.06.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.02.28, BOPI nr. 2/2014
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: RENAUD Jean-Luc, FR; PANNETIER Nicolas, FR; GAILLARD Sylvain, FR; LECOUVE Jean-Pierre, FR; VAYSSE-LUDOT Lucile, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat : SIMANENKOVA Tatiana	

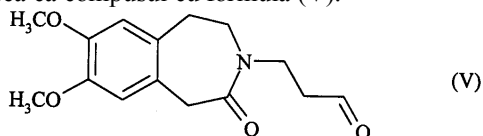
(54) Procedeu de sinteză a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil

(57) Rezumat:

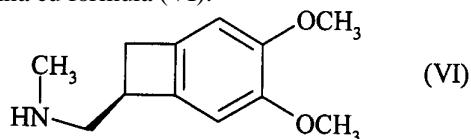
Invenția se referă la un procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I), a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil și a hidraților acestora:



Procedeu, conform invenției, constă în aceea că compusul cu formula (V):



2
se supune unei reacții de aminare reductivă cu amina cu formula (VI):



în prezența acidului formic și a trietilaminei, în absența solventului sau într-un solvent alcoolic.

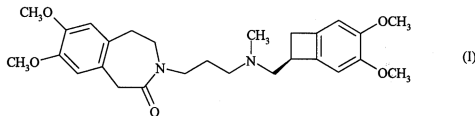
Revendicări: 5

MD 4275 C1 2014.09.30

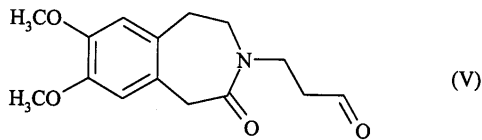
(54) Process for the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid

(57) Abstract:

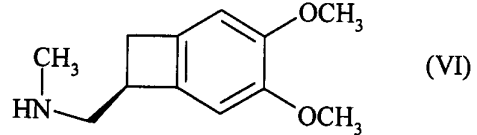
1
The invention relates to a process for the synthesis of ivabradine of formula (I), addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof:



The process, according to the invention, consists in that the compound of formula (V):



2
is subjected to a reductive amination reaction with the amine of formula (VI):



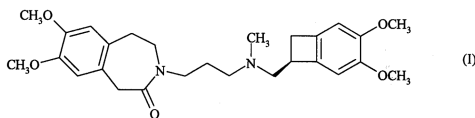
in the presence of triethylamine and formic acid, in the absence of solvent or in an alcoholic solvent.

Claims: 5

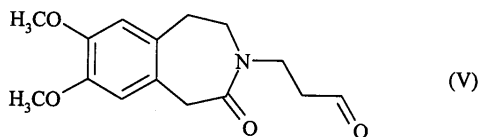
(54) Способ синтеза ивабрадина и его аддитивных солей с фармацевтически приемлемой кислотой

(57) Реферат:

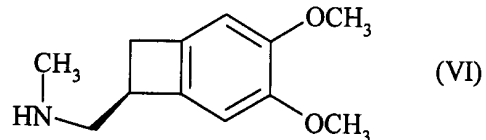
1
Изобретение относится к способу синтеза ивабрадина формулы (I), его аддитивных солей с фармацевтически приемлемой кислотой и их гидратов:



Способ, согласно изобретению, состоит в том что соединение формулы (V):



2
вводят в реакцию восстановительного аминирования с амином формулы (VI):

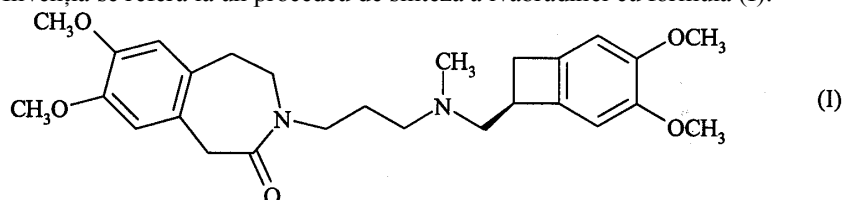


в присутствии муравьиной кислоты и триэтиламина, без растворителя или в спиртовом растворителе.

П. формулы: 5

Descriere:

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



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

Ivabradina, precum și sărurile sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil, și
 10 îndeosebi clorhidratul său, posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, în special proprietăți bradicardice, fapt ce determină ca acești compuși să fie utili în tratamentul sau prevenirea diverselor situații clinice de ischemie miocardică, cum ar fi angina pectorală, infarctul miocardic și tulburările asociate ale ritmului, precum și în diverse patologii ce se referă la tulburări ale ritmului, în special la tulburări ale ritmului supraventricular, și în cazuri de insuficiență cardiacă.

15 Este cunoscută prepararea și utilizarea terapeutică a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil, îndeosebi a clorhidratului său, descrisă în brevetul european EP 0 534 859 [1]. Din păcate, procedeu de sinteză a ivabradinei descris în brevetul menționat duce la obținerea produsului solicitat cu un randament de doar 1%.

20 Se mai cunoaște un procedeu de sinteză a ivabradinei, care se bazează pe o reacție de aminare reductivă, descris în brevetul european EP 1 589 005 [2].

Aminarea reductivă reprezintă o metodă preferențială pentru prepararea aminelor. Dat fiind că metoda menționată nu necesită izolarea iminei intermediare formate, această reacție de cuplare între o aldehydă și o amină în prezența unui agent reducător este utilizată pe larg pentru sinteza compușilor care prezintă valoare în domeniul farmaceutic sau agrochimic și,
 25 de asemenea, în știința materialelor.

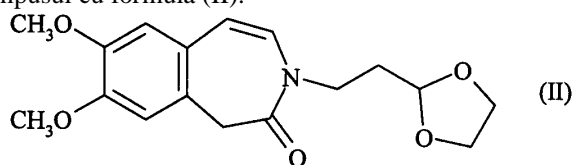
Protocoalele procedurale folosite convențional pentru realizarea aminării reductive sunt următoarele:

- utilizarea cantităților stoichiometrice de donori de hidruri, cum ar fi hidrurile de bor (NaBH_4 , NaBH_3CN sau $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$),
- 30 – sau hidrogenarea catalitică.

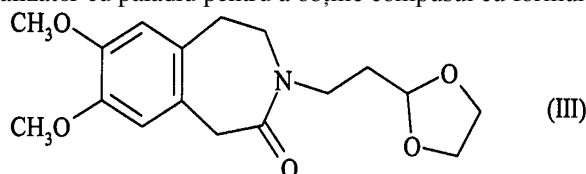
Utilizarea donurilor de hidruri generează numeroase produse secundare și reactivii însuși sunt toxici.

În cazul hidrogenării catalitice, faptul că agentul reducător este hidrogen molecular, cu certitudine, prezintă importanță din punct de vedere al mediului înconjurător. Sinteza
 35 descrisă în brevetul EP 1 589 005 este realizată conform metodei a doua.

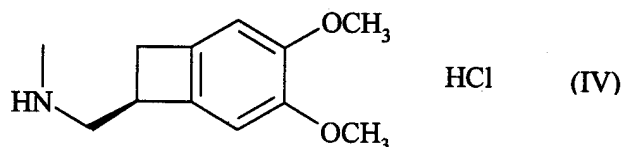
Brevetul EP 1 589 005 descrie anume sinteza clorhidratului de ivabradină pornind de la compusul cu formula (II):



40 care este supus reacției de hidrogenare catalitică în prezența hidrogenului și a unui catalizator cu paladiu pentru a obține compusul cu formula (III):



care, fără a fi izolat, este introdus în reacție, în prezența hidrogenului și a unui catalizator cu paladiu, cu compusul cu formula (IV):



5

pentru a obține ivabradina cu formula (I), în formă de clorhidrat.

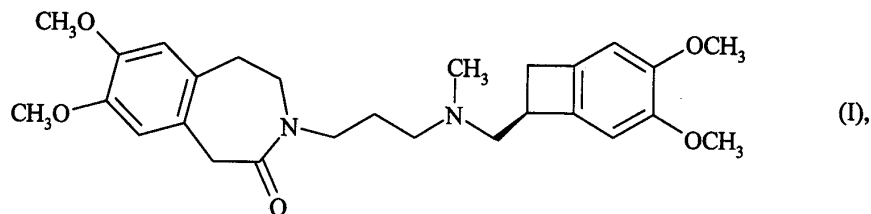
Dezavantajul acestui procedeu de sinteză constituie utilizarea unui catalizator cu paladiu.

10 Paladiul, la fel ca și rodiul, ruteniul sau iridiul, metale folosite în egală măsură pentru catalizarea reacțiilor de aminare reductivă, este un metal prețios, rar întâlnit, prin urmare, prețul înalt și toxicitatea acestuia limitează acceptabilitatea lui.

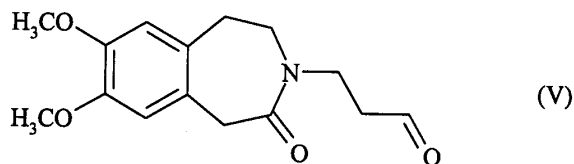
Prezenta invenție descrie un procedeu de sinteză a ivabradinei care permite de a renunța la utilizarea unei hidruri de bor sau a unui metal prețios.

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

15

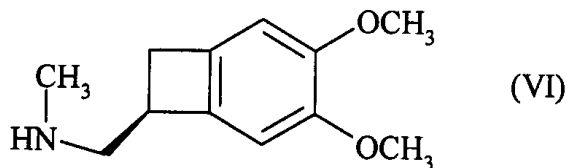


caracterizat prin aceea că compusul cu formula (V):



20

se supune unei reacții de aminare reductivă cu amina cu formula (VI):



25

în prezența acidului formic și a trietilaminei, în absența solventului sau într-un solvent alcoolic.

30 Utilizarea acidului formic în calitate de agent reducător (reacția Leuckart-Wallach) necesită uneori temperaturi foarte înalte, ce pot atinge 180°C, și adesea se observă formarea secundară a compușilor de tip *N*-formil.

Cantitatea de acid formic folosită în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este mai mare decât un echivalent la echivalent de aldehydă, mai preferabil este cuprinsă între 2 și 50 echivalenți la echivalent de aldehydă.

35 Cantitatea de trietilamină folosită în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este mai mare decât un echivalent la echivalent de aldehydă, mai preferabil este cuprinsă între 2 și 50 echivalenți la echivalent de aldehydă.

Temperatura reacției de aminare reductivă între compusul cu formula (V) și compusul cu formula (VI) este, de preferință, cuprinsă între 15 și 100°C, mai preferabil între 30 și 100°C.

Printre solvenții alcoolici care pot fi eventual folosiți pentru realizarea reacției de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) pot fi menționați, fără limitare, etanolul, izopropanolul sau trifluoretanolul.

Exemplul prezentat mai jos ilustrează invenția.

5 Procedurile de purificare cu ajutorul cromatografiei în coloană sunt efectuate pe silicagel 70...230 mesh.

 Spectrele ^1H RMN sunt înregistrate la 400 MHz.

 Devierile chimice sunt exprimate în ppm (referință internă: TMS).

10 Următoarele abrevieri au fost folosite pentru a descrie punctele maxime: singlet (s), dublet (d), dublet de dublete (dd), triplet (t), cvadruplet (q), multiplet (m).

Exemplu de sinteză a 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onei

15 Intr-un tub Schlenk curat și uscat se amestecă 0,25 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)propanal, 0,25 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamină și 1 mL (7,4 mmol) de trietilamină, la temperatura mediului ambiant în atmosferă de argon timp de o oră.

 Se adaugă cu prudență 113 μL (3 mmol) de acid formic și se încălzește amestecul la temperatura de 85°C timp de 18 ore. După răcire până la temperatura mediului ambiant, amestecul de reacție este diluat cu 5 mL de soluție apoasă de hidroxid de sodiu 3 M. Faza apoasă este extrasă de trei ori cu 5 mL de acetat de etil. Fazele organice sunt combinate, spălate cu soluție apoasă saturată de NaCl (10 mL), uscate pe MgSO_4 și evaporate sub presiune redusă.

20 Produsul brut este purificat pe silicagel (eluant – pentan/acetat de etil (95/5)) pentru a obține produsul solicitat.

25 Randamentul = 62%.

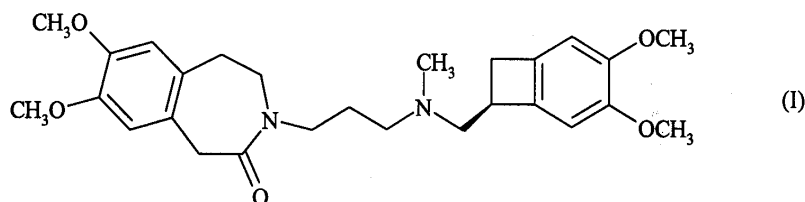
^1H RMN (CDCl_3): δ = 6,67 și 6,64 (2s, 2H); 6,55 și 6,50 (2s, 2H); 3,79 și 3,78 (2s, 12H); 3,76 (s, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,45 (m, 3H); 3,17 (dd, 1H); 2,99 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,50 (dd, 1H); 2,37 (t, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,72 (q, 2H).

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

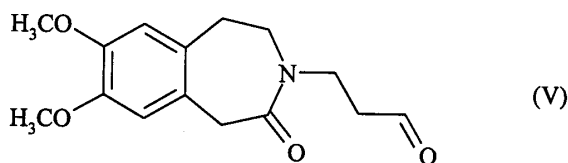
1. EP 0534859 A1 1993.03.31
2. EP 1589005 A1 2005.10.26

(57) Revendicări:

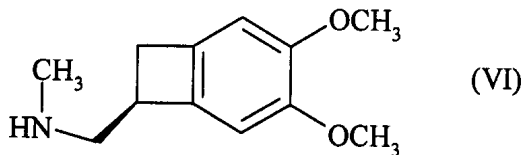
1. Procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):



caracterizat prin aceea că compusul cu formula (V):



se supune unei reacții de aminare reductivă cu amina cu formula (VI):



în prezența acidului formic, într-o cantitate mai mare decât un echivalent la echivalent de aldehydă, și a trietilaminei, într-o cantitate mai mare decât un echivalent la echivalent de aldehydă, la o temperatură de 15...100°C, în absența solventului sau într-un solvent alcoolic.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea** că reacția de aminare reductivă se efectuează în absența solventului.

3. Procedeu, conform uneia din revendicările 1 sau 2, **caracterizat prin aceea** că cantitatea de acid formic folosită în reacția de aminare reductivă constituie 2...50 echivalenți la echivalent de aldehydă.

4. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-3, **caracterizat prin aceea** că cantitatea de trietilamină folosită în reacția de aminare reductivă constituie 2...50 echivalenți la echivalent de aldehydă.

5. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-4, **caracterizat prin aceea** că temperatura reacției de aminare reductivă constituie 30...100°C.

Șef secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

Redactor:

LOZOVANU Maria