



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106208

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

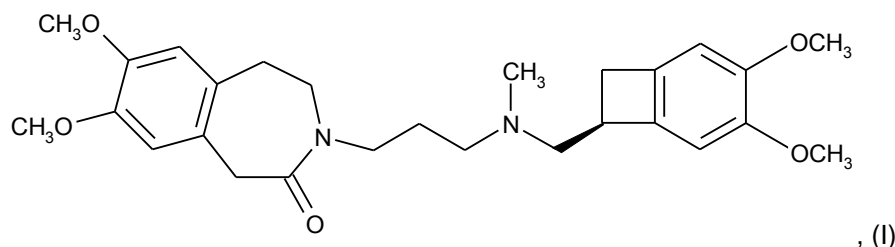
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01721	(72) Винахідник(и):	Жан-Луї Пегліон (FR), Паскаль Кеньяр (FR)
(22) Дата подання заявки:	14.02.2011	(73) Власник(и):	ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.08.2014	(74) Представник:	Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.00657	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008146308 A2, 04.12.2008 WO 2005110993 A1, 24.11.2005 LAURA A MCALLISTER ET AL: "A Fluorous-Phase Pummerer Cyclative-Capture Strategy for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles", ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, WEINHEIM, vol. 44, no. 3, 7 janvier 2005 (2005-01-07), pages 452-455, XP007918373
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.02.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2011, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.08.2014, Бюл.№ 15		

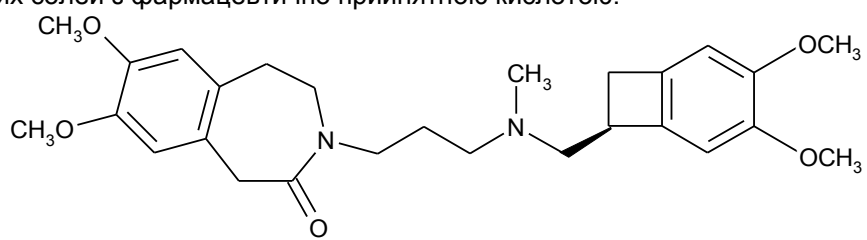
(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ІВАБРАДИНУ І ЙОГО АДТИВНИХ СОЛЕЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЮ КИСЛОТОЮ**(57) Реферат:**

Спосіб синтезу івабрадину формули (I):

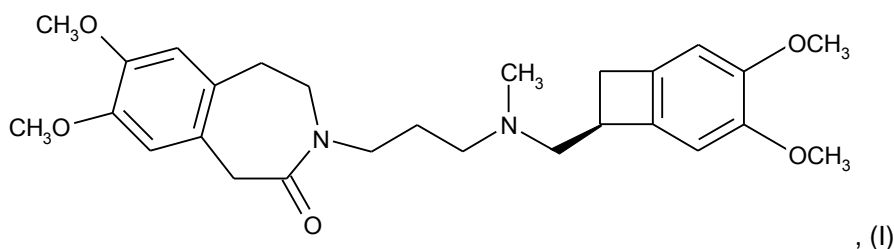


UA 106208 C2

його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.



Даний винахід стосується способу синтезу івабрадину формули (I):

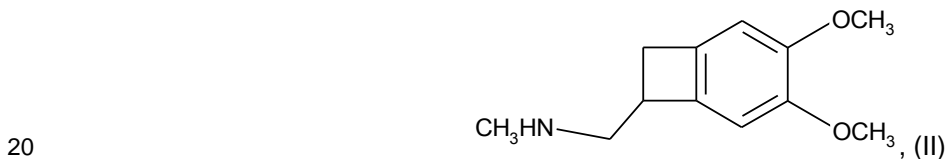


5 або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону, його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і їх гідратів.

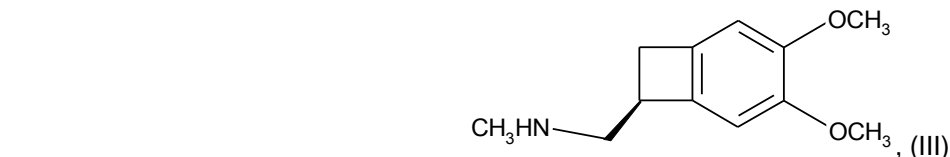
Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлорид, мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо
10 брадикардичні властивості, роблячи такі сполуки корисними у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій міокардіальної ішемії, таких як стенокардія, інфаркт міокарду і пов'язані порушення ритму, а також різних патологій, включаючи порушення ритму, особливо порушення суправентрикулярного ритму, і серцевої недостатності.

Одержання і терапевтичне застосування івабрадину і його адитивних солей з
15 фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлориду, були розкриті в описі Європейського патенту EP 0 534 859.

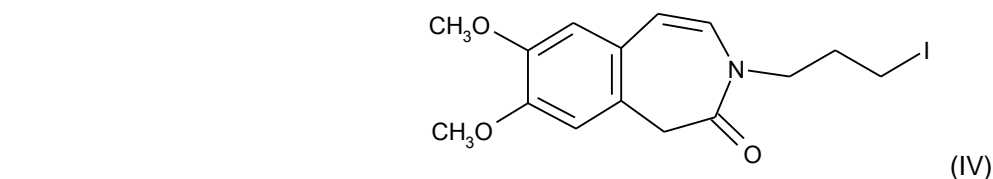
Даний опис розкриває синтез гідрохлориду івабрадину, використовуючи як вихідний матеріал сполуку формули (II):



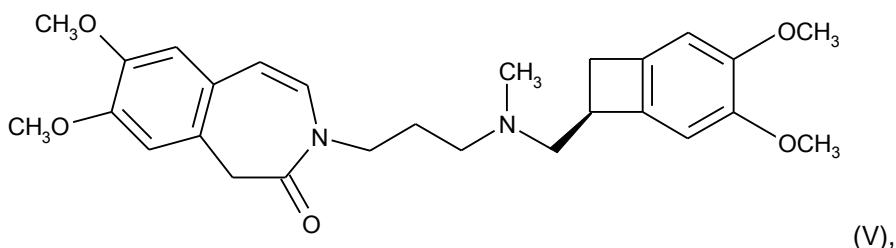
яку розчиняють для одержання сполуки формули (III):



яку піддають реакції зі сполукою формули (IV):



30 для одержання сполуки формули (V):

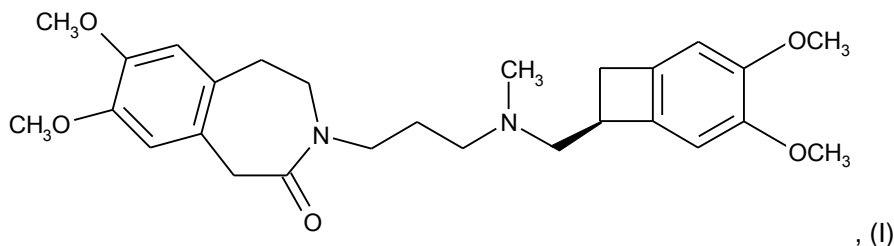


каталітична гідрогенізація якої дає івабрадин, який потім перетворюють у його гідрохлорид.

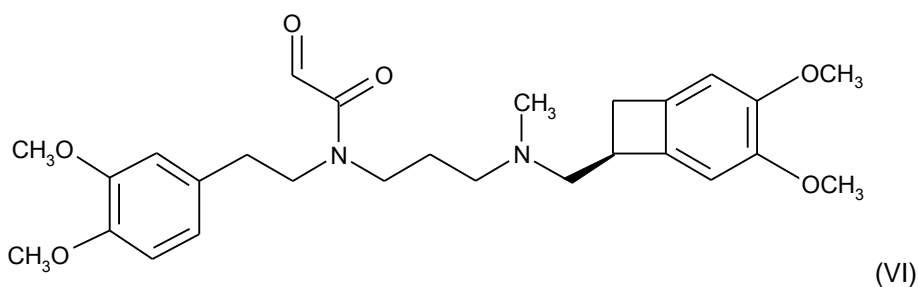
Недоліком такого способу синтезу є те, що івабрадин, в результаті, одержують з виходом порядку лише 1 %.

Беручи до уваги фармацевтичне значення цієї сполуки, важливим було досягти її одержання шляхом ефективного способу синтезу, який забезпечив би хороший вихід івабрадину.

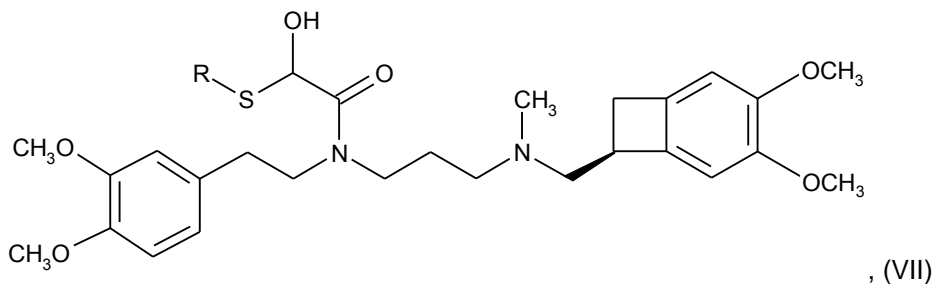
Даний винахід стосується способу синтезу івабрадину формули (I):



який відрізняється тим, що сполуку формули (VI):

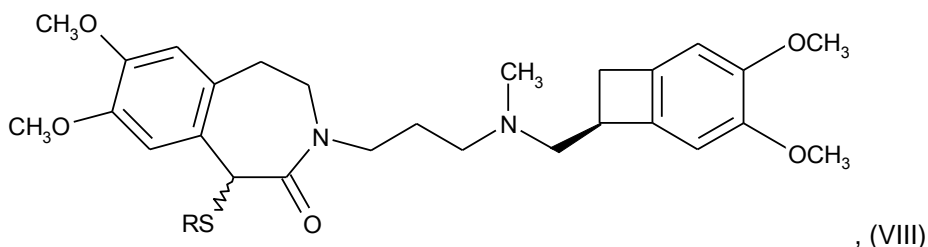


піддають реакції з тіолом в органічному розчиннику для утворення гемітіоацеталю формули (VII):



в якій R являє собою заміщену або незаміщену, необов'язково перфторовану, лінійну або розгалужену алкільну групу, заміщену або незаміщену арильну групу, заміщену або незаміщену бензильну групу або групу $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

яку піддають реакції циклізації для одержання сполуки формули (VIII):



в якій R є таким же, як визначено тут вище,

яку піддають реакції відновлення для одержання івабрадину формули (I), який можуть необов'язково перетворювати в його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, яку вибирають з хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, молочної кислоти, піровиноградної кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти,

фумарової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, щавлевої кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти і камфорої кислоти, і в його гідрати.

5 Перевага надається розчиннику, який використовують в реакції утворення гемітіоацеталу формули (VII), який являє собою дихлорметан.

Перевага надається тіолу, який вибирають для реакції зі сполукою формули (VI), який являє собою тіофенол.

Перевага надається розчиннику, який використовують в реакції циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII), який являє собою дихлорметан.

10 У переважному втіленні даного винаходу реакцію циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII) проводять у присутності реагенту, який вибирають з оцтового ангідриду, трифтороцтового ангідриду і триметилсилілтрифторметансульфонату.

Найбільша перевага надається реакції циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII), яку проводять у присутності трифтороцтового ангідриду.

15 Навіть ще більша перевага надається реакції циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII), яку проводять у присутності трифтороцтового ангідриду і кислоти Льюїса, яку вибирають з $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ і $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

20 Навіть ще більша перевага надається реакції циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII), яку проводять у присутності трифтороцтового ангідриду і $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Реакцію відновлення сполуки формули (VIII) переважно проводять у присутності нікелю Ренея в етанолі або у присутності йодиду самарію(II) у тетрагідрофурані.

25 Сполуки формули (VI), (VII) і (VIII) являють собою нові продукти, які є корисними як проміжні сполуки синтезу у хімічній або фармацевтичній промисловості, особливо у синтезі івабрадину, його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів, і як такі вони утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

Перелік використаних скорочень:

ДМФ: N, N-диметилформамід;

ДМСО: диметилсульфоксид;

30 ТГФ: тетрагідрофуран;

ІЧ: інфрачервоний.

Нижченаведені приклади демонструють даний винахід.

Точки плавлення (т.пл.) вимірюють, використовуючи блок Кофлера (БК).

35 Інфрачервоні спектри зчитують на ІЧ-спектрометрі Bruker Tensor 27 з додатковим елементом Golden Gate ATR. Речовини вміщують на планшет у чистому вигляді.

Приклад 1: трет-бутил[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]карбамат

40 Ди-трет-бутилдикарбонат (12 г; 55,2 ммоль) додають до розчину 2-(3,4-диметоксифеніл)етиламіну (10 г; 55,2 ммоль) в дихлорметані (200 мл). Після реагування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Залишок переміщують в пентан (100 мл) і, після реагування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, суспензію фільтрують над фритою. 13,2 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі твердої речовини.

Вихід = 85 %,

т.пл. = 65 ± 2 °C.

45 Приклад 2: трет-бутил-3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло-[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил](метил)аміно]пропіл-2-(3,4-диметоксифеніл)етил]карбамат

50 NaH (60 % в олії) (1,14 г; 28,5 ммоль) додають, невеликими частинками, при температурі навколишнього середовища, до розчину сполуки, одержаної на стадії вище, (7,6 г; 27 ммоль) у 40 мл ДМФ. Після реагування протягом 1 години, при температурі навколишнього середовища, додають розчин 3-хлор-N-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-N-метил-1-пропанаміну (7,68 г; 27 ммоль) у 16 мл ДМФ і потім реакційну суміш нагрівають при 80 °C протягом 3 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища, реакційну суміш виливають в суміш дистильованої води і льоду. Водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушують над MgSO_4 і потім концентрують під зниженим тиском. Залишок очищують за допомогою хроматографії на кремнеземі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$:95/5) і 9,1 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії.

Вихід = 64 %,

ІЧ: $\nu = 3340, 1678, 1519, 1167 \text{ cm}^{-1}$.

60 Приклад 3: N-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-N'-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-N-метил-1,3-пропандіамін

9 г (17 ммоль) сполуки, одержаної на стадії вище, розчиняють у 2,8N розчині етанольної HCl. Після реагування протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Залишок переміщують у 1N розчин гідроксиду натрію і потім водну фазу екстрагують етилацетатом. Після висушування органічної фази над $MgSO_4$ і потім концентрування під зниженим тиском, 6,8 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії.

Вихід = 93 %,

ІЧ: $n=3304, 2793, 1261, 1236, 1205, 1153 \text{ см}^{-1}$.

Приклад 4: N-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}(метил)аміно]пропіл}-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-2-гідроксіацетамід

Стадія 1: 2-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}(метил)аміно]пропіл}-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]аміно-2-оксоетиловий ацетат

До розчину сполуки, одержаної на стадії вище, (6,8 г; 15,8 ммоль) у 200 мл дихлорметану додають, при 0 °C, триетиламін (3,1 г; 22 ммоль) і потім, краплями, ацетоксіацетиловий хлорид (2,1 мл; 19 ммоль). Після реагування протягом 0,5 години при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш промивають дистильованою водою і потім органічну фазу висушують над $MgSO_4$. Після концентрування органічної фази під зниженим тиском, 8 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії і використовують на наступній стадії без очищення.

Стадія 2: N-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}(метил)аміно]пропіл}-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-2-гідроксіацетамід

K_2CO_3 (8,3 г; 60,4 ммоль) додають до розчину сполуки, одержаної на стадії вище, (8 г) у 80 мл суміші вода/метанол (2/1). Після реагування протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і потім залишок додають у дистильовану воду. Після екстрагування етилацетатом, об'єднані органічні фази висушують над $MgSO_4$ і потім концентрують під зниженим тиском. 6,2 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії.

Вихід = 81 % (2 стадії),

ІЧ: $n=3406, 2794, 1641, 1261, 1236, 1205, 1153 \text{ см}^{-1}$.

Приклад 5: N-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}(метил)аміно]пропіл}-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-2-оксоацетамід

До розчину оксалілхлориду (0,6 мл; 6,77 ммоль) у 25 мл дихлорметану додають, при -78 °C, розчин ДМСО (0,9 мл; 12,32 ммоль) у 5 мл дихлорметану. Після реагування протягом 1 години при -78 °C, додають розчин сполуки, одержаної на стадії вище, (3 г; 6,16 ммоль) у 25 мл дихлорметану протягом 0,5 години. Після реагування протягом години при -78 °C, додають триетиламін (4,3 мл; 30,8 ммоль); потім реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища і потім виливають у насичений водний розчин $NaHCO_3$. Органічну фазу висушують над $MgSO_4$ і потім концентрують під зниженим тиском. 2,7 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії.

Вихід = 89 %,

ІЧ: $n=2788, 1645, 1589, 1261, 1236, 1207, 1151 \text{ см}^{-1}$.

Приклад 6: 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1-(фенілсульфаніл)-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-он

Тіофенол (0,53 мл; 5,17 ммоль) додають до розчину сполуки, одержаної на стадії вище, (2,6 г; 5,17 ммоль) у 60 мл дихлорметану. Після реагування протягом ночі, при температурі навколишнього середовища, додають, послідовно, трифтороцетовий ангідрид (6,5 мл; 47 ммоль) і потім $BF_3 \cdot OEt_2$ (6,5 мл; 26 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища і потім виливають у насичений водний розчин $NaHCO_3$. Залишок, одержаний після висушування органічної фази над $MgSO_4$ і потім концентрування під зниженим тиском, очищують хроматографією на кремнеземі ($CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH$ 28 %: 97/3/0,3). 1,15 г вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії.

Вихід = 38 %,

ІЧ: $n=2790, 1641, 1245, 1205, 1174 \text{ см}^{-1}$.

Приклад 7: 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]}(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-он

Нікель Ренея (2,5 г) (50 % у H_2O) додають до розчину сполуки, одержаної на стадії вище (0,8 г; 1,39 ммоль) в етанолі. Після реагування протягом 1 години при нагріванні зі зворотним холодильником, суспензію охолоджують і потім фільтрують над целітом. 600 мг вказаного у заголовку продукту одержують у формі олії.

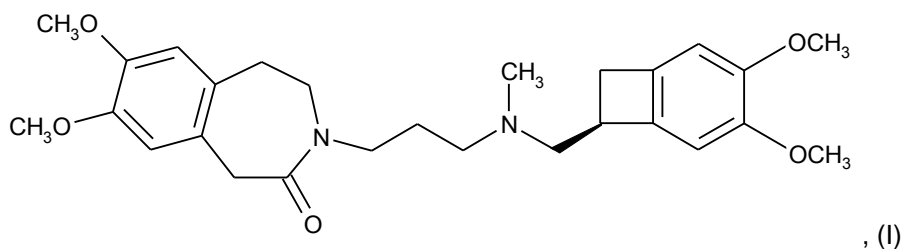
Вихід = 94 %,
 ІЧ: ν = 2788, 1646, 1519, 1461, 1245, 1105 cm^{-1} .

Приклад 8: 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил](метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону гідрохлорид

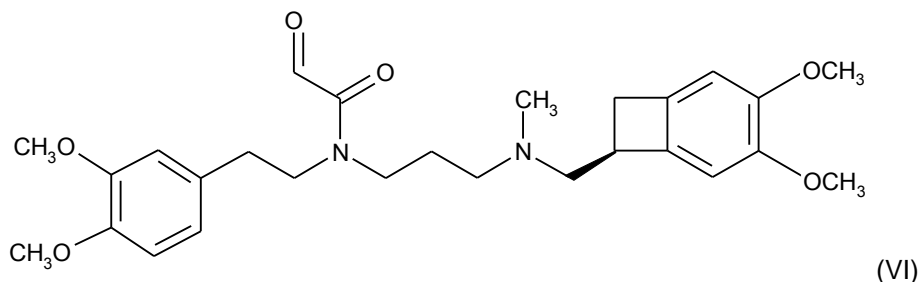
Вказаний у заголовку продукт готують, починаючи з продукту, одержаного на стадії вище, слідує методиці, розкритій в описі патенту EP 0 534 859 (Приклад 2, Стадія E).

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

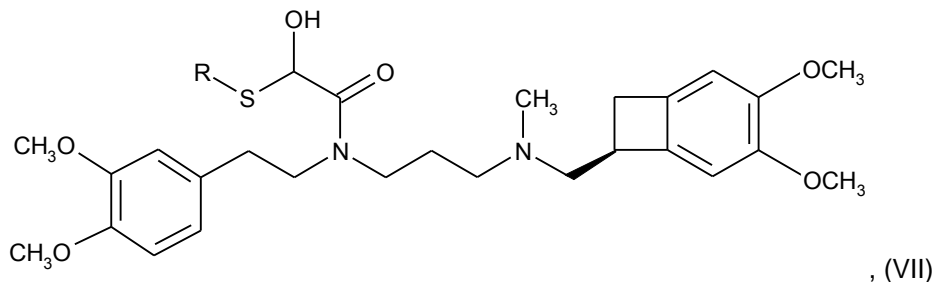
1. Спосіб синтезу івабрадину формули (I):



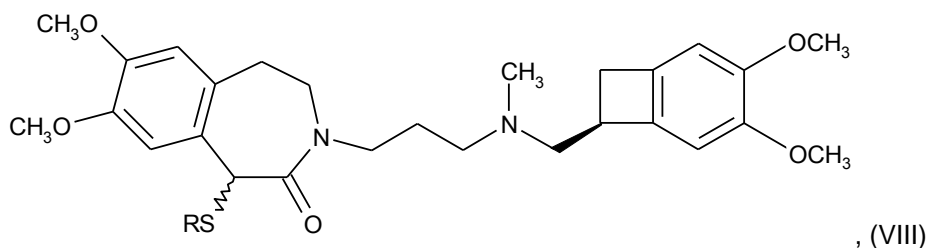
який відрізняється тим, що сполуку формули (VI):



піддають реакції з тіолом в органічному розчиннику з утворенням гемітіоацеталю формули (VII):



в якій R являє собою заміщену або незаміщену, необов'язково перфторовану, лінійну або розгалужену алкільну групу, заміщену або незаміщену арильну групу, заміщену або незаміщену бензильну групу або групу $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, яку піддають реакції циклізації з одержанням сполуки формули (VIII):



в якій R є таким же, як визначено тут вище,

яку піддають реакції відновлення з одержанням івабрадину формули (I), який можуть необов'язково перетворювати в його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, яку вибирають з хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, молочної кислоти, піровиноградної кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, щавлевої кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти і камфornoї кислоти, і в його гідрати.

2. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують в реакції утворення гемітіоацеталу формули (VII), являє собою дихлорметан.

3. Спосіб синтезу за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що тіол, який вибирають для реакції зі сполукою формули (VI), являє собою тіофенол.

4. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що розчинник, який використовують в реакції циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII), являє собою дихлорметан.

5. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що реакцію циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII) проводять у присутності реагенту, який вибирають з оцтового ангідриду, трифтороцтового ангідриду і триметилсилілтрифлорметансульфонату.

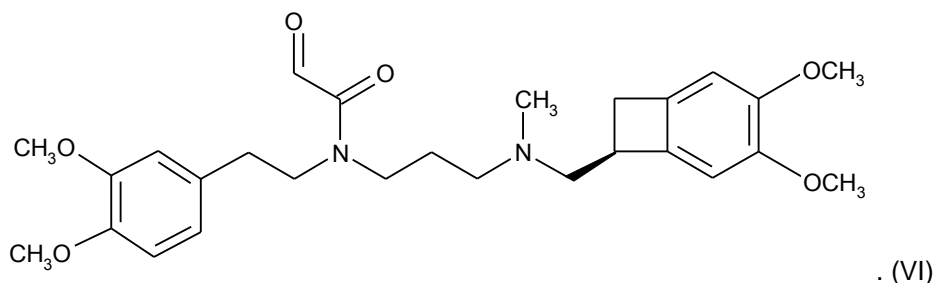
6. Спосіб синтезу за п. 5, який **відрізняється** тим, що реакцію циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII) проводять у присутності трифтороцтового ангідриду.

7. Спосіб синтезу за п. 6, який **відрізняється** тим, що реакцію циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII) проводять у присутності трифтороцтового ангідриду і кислоти Льюїса, яку вибирають з $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ і $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

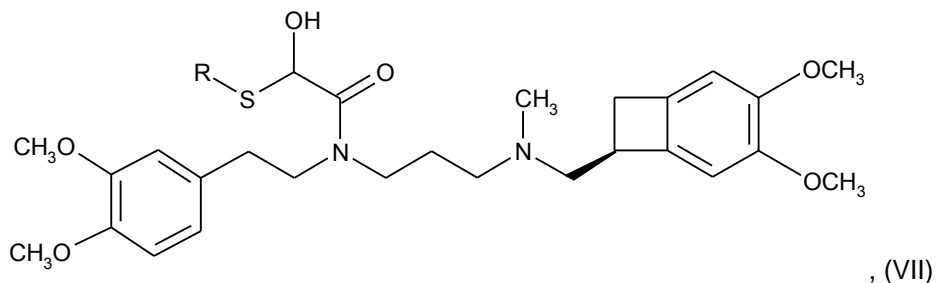
8. Спосіб синтезу за п. 7, який **відрізняється** тим, що реакцію циклізації сполуки формули (VII) для утворення сполуки формули (VIII) проводять у присутності трифтороцтового ангідриду і $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

9. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що реакцію відновлення сполуки формули (VIII) проводять у присутності нікелю Ренея в етанолі або у присутності йодиду самарію(II) у тетрагідрофурані.

10. Сполука формули (VI):

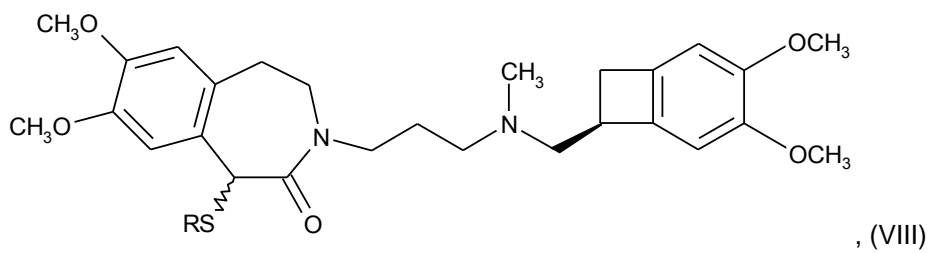


11. Сполука формули (VII):



в якій R являє собою заміщену або незаміщену, необов'язково перфторовану, лінійну або розгалужену алкільну групу, заміщену або незаміщену арильну групу, заміщену або незаміщену бензильну групу або групу $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

12. Сполука формули (VIII):



в якій R є таким же, як визначено в п. 11.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601