



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80834 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/55

A61P 9/00

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07D 223/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ІВАБРАДИНУ І ЙОГО АДИТИВНИХ СОЛЕЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЮ КИСЛОТОЮ

1

2

(21) а200501522

(22) 18.02.2005

(24) 12.11.2007

(31) 04.03830

(32) 13.04.2004

(33) FR

(72) ЛЕРЕСТІФ ЖАН-МІШЕЛЬ, СУВЬЄ ЖАН-КЛОД,
ЛЕКУВ ЖАН-П'ЄР, БРІГОТ ДАНІЕЛЬ, ОРВАТ
СТЕФАН, ОГЮСТ МАРІ-НОЕЛЬ, ДАМ'ЄН ЖЕРАР
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

(56) EP 0 534 859, 31.03.93

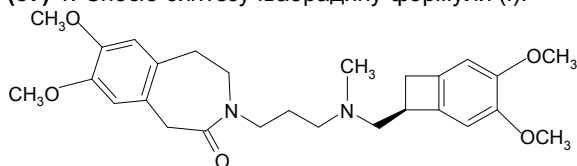
SU 1160935, 07.06.85

US 4 584 293, 22.04.1986

US 4 737 495, 12.04.1988

WO 03/061662, 31.07.2003

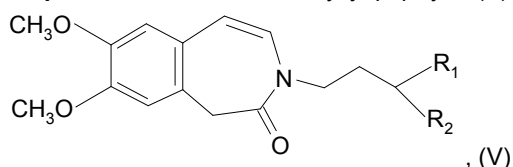
(57) 1. Спосіб синтезу івабрадину формули (I):



(I)

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-2Н-3-бензазепін-2-ону,

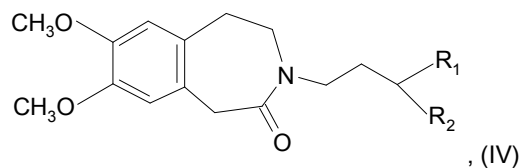
або його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, і його гідратів, який відрізняється тим, що сполуку формули (V):



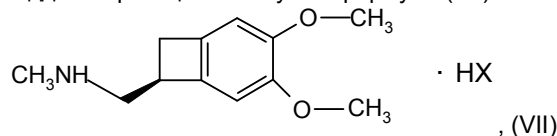
(V)

де R₁ і R₂ можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний є лінійною або розгалуженою (C₁-C₈)алкоксигрупою або утворюють, разом з

атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану, піддають реакції каталітичної гідрогенізації, і потім сполуку формули (VI), одержану таким чином:



(IV)

де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, піддають реакції зі сполукою формули (VII):

(VII)

де НХ є фармацевтично прийнятною кислотою, у присутності водню і каталізатора, одержуючи безпосередньо, після відфільтровування каталізатора і виділення, адитивну сіль івабрадину з кислотою НХ, яку необов'язково піддають дії основи, коли бажаним є одержати вільний івабрадин.

2. Спосіб синтезу за п. 1, який відрізняється тим, що каталізатором для реакції гідрогенізації сполуки формули (V) є паладій-на-вугіллі.

3. Спосіб синтезу за пп. 1 або 2, який відрізняється тим, що тиск водню протягом реакції гідрогенізації сполуки формули (V) складає від 1 до 220 бар.

4. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що температура реакції гідрогенізації сполуки формули (V) складає від 20 до 100°C.

5. Спосіб синтезу за п. 4, який відрізняється тим, що температура реакції гідрогенізації сполуки формули (V) складає від 40 до 80°C.

(13) C2

(11) 80834

(19) UA

6. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що проміжну сполуку формули (VI) не виділяють.

7. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що каталізатором для реакції між сполукою формули (VI) і сполукою формули (VII) є паладій-на-вугіллі.

8. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що тиск водню протягом реакції між сполукою формули (VI) і сполукою формули (VII) складає від 1 до 220 бар.

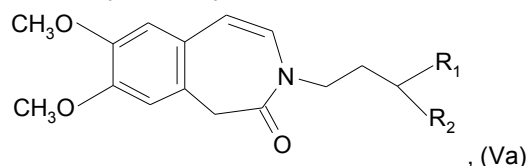
9. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що температура реакції між сполуками формул (VI) і (VII) складає від 30 до 120°C.

10. Спосіб синтезу за п. 9, який **відрізняється** тим, що температура реакції між сполуками формул (VI) і (VII) складає від 40 до 100°C.

11. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-10, при якому використовують сполуки формул (Va) і (Via), конкретні випадки сполук формул (V) і (VI), де R₁ і R₂ утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

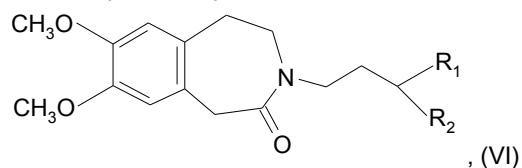
12. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-11, при якому використовують проміжну сполуку формули (VIIa), конкретний випадок сполук формули (VII), де HX є хлористоводневою кислотою, отримуючи таким чином гідрохлорид івабрадину.

13. Сполука формули (Va):



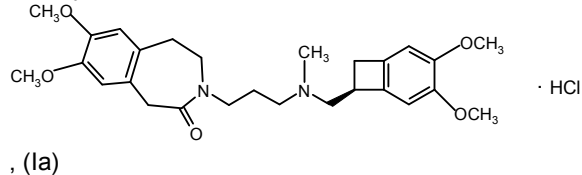
де R₁ і R₂ утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

14. Сполука формули (VI):



де R₁ і R₂ можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний є лінійною або розгалуженою (C₁-C₈)алкоксигрупою або утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

15. α-кристалічна форма гідрохлориду івабрадину формули (Ia):



яка характеризується наступною порошковою рентгеноструктурною дифракційною діаграмою, виміряною з використанням дифрактометра PANalytical X'Pert Pro разом з детектором X'Celerator і вираженою в одиницях положення

променя (брегівський кут 2 тета, який виражається в градусах), висоти променя (вираженої в імпульсах), області променя (вираженої в імпульсах x градуси), ширини променя в напіввисоті ("FWHM", вираженої в градусах) і міжплощинної

відстані d (вираженої в Å):

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область (імп. x градуси)
1	4,1	1341	177
2	7,7	1266	146
3	8,1	1325	197
4	10,4	1630	161
5	11,8	753	87
6	12,1	292	29
7	13,2	917	106
8	13,8	875	130
9	15,3	281	37
10	16,2	816	108
11	16,5	2784	459
12	17,4	1308	129
13	18,1	455	52
14	19,4	223	37
15	20,2	3282	487
16	20,6	305	45
17	21,3	550	91
18	21,9	1266	230
19	22,4	416	41
20	23,0	262	35
21	23,3	184	27
22	24,4	309	51
23	25,0	362	72
24	25,7	1076	142
25	26,5	2925	579
26	26,8	821	135
27	27,8	488	97
28	28,4	620	123
29	29,2	428	56

16. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт α-кристалічну форму гідрохлориду івабрадину, вказану в п. 15, в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними інертними і нетоксичними носіями.

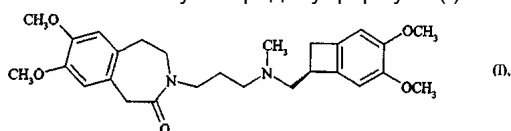
17. Застосування α-кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, вказаної в п. 15, у виробництві ліків, які є корисними як брадикардичні засоби.

18. Застосування α-кристалічної форми гідрохлориду івабрадину, вказаної в п. 15, у

виробництві ліків, які є корисними у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій міокардіальної ішемії, таких як стенокардія, інфаркт міокарда і супутні порушення ритму, а

також різних патологій, включаючи порушення ритму, особливо порушення ритму суправентрикулярного характеру, і у лікуванні серцевої недостатності.

Даний винахід відноситься до способу промислового синтезу івабрадину формули (I):

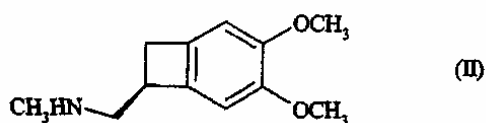


або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибікло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-3-бензазепін-2-ону, його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів.

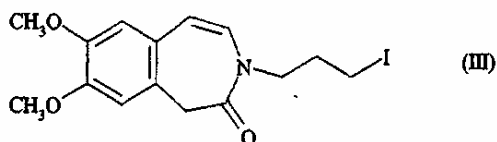
Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлорид, мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо брадикардичні властивості, роблячи такі сполуки корисними у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій міокардіальної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

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

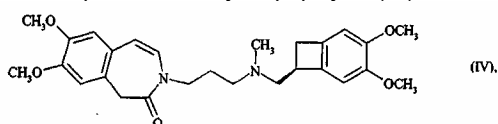
Цей опис розкриває синтез гідрохлориду івабрадину за допомогою піддавання реакції сполуки формули (II):



зі сполукою формули (III):



для одержання сполуки формули (IV):



каталітична гідрогенізація якої дає івабрадин, який потім перетворюють в гідрохлорид.

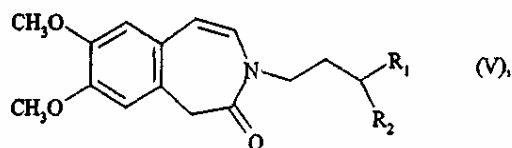
Такий спосіб має недолік одержання гідрохлориду івабрадину тільки з низьким виходом - менше ніж 17 % за 3 стадії цілком.

Беручи до уваги фармацевтичне значення івабрадину і його солей, і більш конкретно його гідрохлориду, було важливим спромогтись одержати його ефективним способом промислового синтезу, включаючи мінімальну кількість стадій і дозволяючи івабрадину і його солям, і більш конкретно його гідрохлориду, бути одержаними із задовільним виходом.

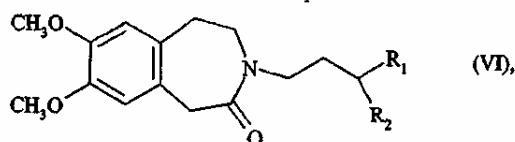
Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який дозволяє солям івабрадину бути одержаними за одну стадію, починаючи з солі сполуки формули (II), з дуже хорошим виходом.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу синтезу івабрадину формули (I), його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, і його гідратів,

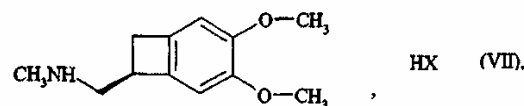
який відрізняється тим, що сполуку формули (V):



де R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₈)алкокси групу або утворюють, разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану, піддають реакції каталітичної гідрогенізації, і потім сполуку формули (VI), одержану таким чином:



де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, піддають реакції зі сполукою формули (VII):



де HX являє собою фармацевтично прийнятну кислоту,

у присутності водню і каталізатора, для одержання безпосередньо, після відфільтровування каталізатора і виділення, адитивної солі івабрадину з кислотним HX, який необов'язково піддають, коли бажаним є одержати вільний івабрадин, дії основи.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, з метою необмежувального прикладу, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, фосфорна, оцтова, трифтороцтова, молочна, піровиноградна, малюнова, янтарна,

глутарова, фумарова, винна, малеїнова, азотна, лимонна, аскорбінова, щавлева, метансульфонова, бензолсульфонова і камфорна кислоти.

Цей спосіб робить можливим одержання адитивних солей івабрадину, і конкретно його гідрохлориду, безпосередньо за одну стадію, починаючи з відповідної солі аміну формули (II), з відмінною чистотою і з дуже хорошим виходом.

Серед каталізаторів, які можуть бути використані у реакції гідрогенізації сполуки формули (V), можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, паладій, платина, нікель, рутеній, родій і їх суміші, особливо у підтримуваній формі або у формі оксиду.

Каталізатор для реакції гідрогенізації сполуки формули (V) переважно являє собою паладій-на-вуглеці.

Температура реакції гідрогенізації сполуки формули (V) переважно складає від 20 до 100°C, більш переважно від 40 до 80°C, навіть більш переважно від 45 до 65°C.

Тиск водню протягом реакції гідрогенізації сполуки формули (V) переважно складає від 1 до 220 бар, більш переважно від 1 до 100 бар, навіть більш переважно від 1 до 30 бар.

Реакцію гідрогенізації сполуки формули (V) переважно проводять в некіслотному розчиннику.

Серед переважних некіслотних розчинників, які можуть бути використані в реакції гідрогенізації сполуки формули (V), можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, ацетати, спирти, переважно етанол, метанол або ізопропанол, тетрагідрофуран, толуол, дихлорметан і ксилол.

Переважно, проміжну сполуку формули (VI) не виділяють і сирий продукт реакції використовують як такий у реакції відновлювального амінування.

Серед каталізаторів, які можуть використовуватись у реакції відновлювального амінування між сполукою формули (VI) і сполукою формули (VII), можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, паладій, платина, нікель, рутеній, родій і їх суміші, особливо у підтримуваній формі або у формі оксиду.

Каталізатор для реакції відновлювального амінування між сполукою формули (VI) і сполукою формули (VII) переважно являє собою паладій-на-вуглеці.

Температура реакції відновлювального амінування між сполукою формули (VI) і сполукою формули (VII) переважно складає від 30 до 120°C, більш переважно від 40 до 100°C, навіть більш переважно від 60 до 95°C.

Тиск водню протягом реакції відновлювального амінування між сполукою формули (VI) і сполукою формули (VII) переважно складає від 1 до 220 бар, більш переважно від 1 до 100 бар, навіть більш переважно від 10 до 60 бар.

У способі відповідно до даного винаходу, сполуки формул (V) і (VI), які переважно використовують, являють собою сполуки формул (Va) і (Via), конкретні випадки сполук формул (V) і (VI), де R₁ і R₂ утворюють, разом з атомом

вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

Сполуки формул (Va), конкретного випадку сполук формули (V), де R₁ і R₂ утворюють, разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану, а також сполуки формули (VI), являють собою нові продукти, які є корисними як проміжні сполуки синтезу в хімічній або фармацевтичній промисловості, особливо в синтезі івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотністю, і як такі вони утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

Спосіб, якому віддають перевагу відповідно до даного винаходу, являє собою спосіб, який використовує як проміжну сполуку синтезу, сполуку формули (Vla), конкретний випадок сполук формули (VII), де HX являє собою хлористоводневу кислоту, таким чином даючи гідрохлорид івабрадину формули (Ia).

У такому випадку, спосіб відповідно до даного винаходу дає гідрохлорид івабрадину в кристалічній формі - α формі - який добре визначається і відмінно відтворюється і який особливо має цінні характеристики у відношенні фільтрування, висушування, стабільності і легкості формулювання.

Така α кристалічна форма є новою і складає інший аспект даного винаходу.

α кристалічна форма гідрохлориду івабрадину характеризується наступною порошковою рентгеноструктурною дифракційною діаграмою, виміряною з використанням дифрактометра PANalytical X'Pert Pro разом з детектором X'Celerator і вираженою в одиницях положення променя (брегівський кут 2 тета, який виражається в градусах), висоти променя (вираженої в імпульсах), області променя (вираженої в імпульсах χ градуси), ширини променя в напіввисоті ("FWHM", вираженої в градусах) і міжплощинної відстані d (вираженої в Å):

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область (імп. x градуси)	FWHM (градуси)	Міжплощинна відстань (Å)
1	4,1	1341	177	0,1338	21,486
2	7,7	1266	146	0,1171	11,440
3	8,1	1325	197	0,1506	10,923
4	10,4	1630	161	0,1004	8,488
5	11,8	753	87	0,1171	7,473
6	12,1	292	29	0,1004	7,301
7	13,2	917	106	0,1171	6,709
8	13,8	875	130	0,1506	6,423
9	15,3	281	37	0,1338	5,790
10	16,2	816	108	0,1338	5,478
11	16,5	2784	459	0,1673	5,381

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область (імп. х градуси)	FWHM (градуси)	Міжплощин на відстань (Å)
12	17,4	1308	129	0,1004	5,106
13	18,1	455	52	0,1171	4,885
14	19,4	223	37	0,1673	4,569
15	20,2	3282	487	0,1506	4,389
16	20,6	305	45	0,1506	4,310
17	21,3	550	91	0,1673	4,165
18	21,9	1266	230	0,184	4,050
19	22,4	416	41	0,1004	3,972
20	23,0	262	35	0,1338	3,861
21	23,3	184	27	0,1506	3,814
22	24,4	309	51	0,1673	3,651
23	25,0	362	72	0,2007	3,566
24	25,7	1076	142	0,1338	3,459
25	26,5	2925	579	0,2007	3,363
26	26,8	821	135	0,1673	3,325
27	27,8	488	97	0,2007	3,212
28	28,4	620	123	0,2007	3,142
29	29,2	428	56	0,1338	3,057

Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт α кристалічну форму гідрохлориду івабрадину разом з одним або більше відповідними, інертними і нетоксичними ексципієнтами. Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані, більш конкретно, ті, які придатні для орального, парентерального (внутрішньовенного або підшкірного) або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, капсули, коржикі, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, ін'єктовані препарати і придатні для пиття суспензії.

Корисне дозування може варіюватись відповідно до природи і тяжкості розладу, шляху введення, віку і ваги пацієнта. Дозування змінюється від 1 до 500мг на день за одне або більше введення.

Наступні приклади ілюструють даний винахід.

Рентгеноструктурний порошковий дифракційний спектр був виміряний за наступних експериментальних умов:

- дифрактометр PANalytical X'Pert Pro, детектор X'Celerator,
- напруга 45 кВ, сила струму 40 мА,
- розміщення θ - θ ,
- фільтр $K\beta$ (Ni),
- щілина Soller падаючого променя і дифрагованого променя: 0,04 рад,
- незмінний кут щілин відхилення: $1/8^\circ$,
- маска: 10мм,
- протирозсіювальна щілина: $1/4^\circ$,
- діапазон вимірювання: безперервний від 3° до 30° , з приростом $0,017^\circ$,
- час вимірювання на етап: 19,7сек.,
- загальний час: 4 хв. 32сек.,
- швидкість вимірювання: $0,108^\circ/\text{сек.}$,
- температура вимірювання: температура навколишнього середовища.

Приклад 1: Альфа кристалічна форма гідрохлориду 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-2Н-3-бензазепін-2-ону

Завантажують 5,5кг 3-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2Н-3-бензазепін-2-ону, 27,5 літрів етанолу і 550 г паладію-на-вуглеці в автоклав. Очищують азотом і

потім воднем, нагрівають до 55°C і потім гідрогенізують при тій же температурі під тиском 5 бар, поки теоретична кількість водню не абсорбується.

Потім повертаються до температури навколишнього середовища і спускають тиск автоклава.

Потім додають 4кг (7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]-N-метилметан-амін гідрохлориду, 11 літрів етанолу, 5,5 літрів води і 1кг паладію-на-вуглеці.

Очищують азотом і потім воднем, нагрівають при 85°C і потім гідрогенізують при тій же температурі під тиском 30 бар доти, доки теоретична кількість водню не абсорбується.

Потім повертаються до температури навколишнього середовища і очищують автоклав; потім фільтрують реакційну суміш, відганяють розчинники і потім виділяють гідрохлорид івабрадину кристалізацією з суміші толуол/1-метил-2-піролідон.

Гідрохлорид івабрадину таким чином одержують з виходом 85% і з хімічною чистотою, більшою ніж 99%.

Рентгеноструктурна порошкова дифракційна діаграма:

Рентгеноструктурний порошковий дифракційний профіль (кути дифракції) α форми гідрохлориду івабрадину має вигляд суттєвих променів, які розглядаються в наступній таблиці:

Промінь №	Кут 2 тета (градуси)	Висота (імп.)	Область (імп. х градуси)	FWHM (градуси)	Міжплощин на відстань (Å)
1	4,1	1341	177	0,1338	21,486
2	7,7	1266	146	0,1171	11,440
3	8,1	1325	197	0,1506	10,923
4	10,4	1630	161	0,1004	8,488
5	11,8	753	87	0,1171	7,473
6	12,1	292	29	0,1004	7,301
7	13,2	917	106	0,1171	6,709
8	13,8	875	130	0,1506	6,423
9	15,3	281	37	0,1338	5,790
10	16,2	816	108	0,1338	5,478
11	16,5	2784	459	0,1673	5,381
12	17,4	1308	129	0,1004	5,106
13	18,1	455	52	0,1171	4,885
14	19,4	223	37	0,1673	4,569
15	20,2	3282	487	0,1506	4,389
16	20,6	305	45	0,1506	4,310
17	21,3	550	91	0,1673	4,165
18	21,9	1266	230	0,184	4,050
19	22,4	416	41	0,1004	3,972
20	23,0	262	35	0,1338	3,861
21	23,3	184	27	0,1506	3,814
22	24,4	309	51	0,1673	3,651
23	25,0	362	72	0,2007	3,566
24	25,7	1076	142	0,1338	3,459
25	26,5	2925	579	0,2007	3,363
26	26,8	821	135	0,1673	3,325
27	27,8	488	97	0,2007	3,212
28	28,4	620	123	0,2007	3,142
29	29,2	428	56	0,1338	3,057

Приклад 2: Фармацевтична композиція

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 5мг основи івабрадину

Сполука Прикладу 1	5,39 г
Кукурудзяний крохмаль	20 г
дний колоїдний кремнезем	0,2 г
ніт	63,91 г
ІВР	10 г
Стеарат магнію	0,5 г