



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2364972 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 223/16 (2006.01)
C07C 235/74 (2006.01)
C07C 323/60 (2006.01)

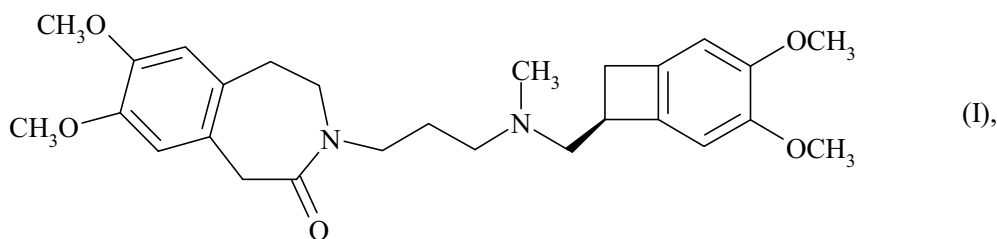
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.02.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.09.19
(86)	Europeisk søknadsnr	11290091.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.02.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.09.14
(30)	Prioritet	2010.02.17, FR, 1000657
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike
(72)	Oppfinner	Peglion, Jean-Louis, 5, allée des Bégonias, 78110 Le Vesinet, Frankrike Caignard, Pascal, 34, avenue Gallieni, 93800 Epinay-sur-Seine, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for syntetisering av ivabradin og dets addisjonsalter
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2005/110993 WO-A2-2008/146308 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, ISSN: 1433-7851, DOI: DOI:10.1002/ANIE.200461930 [extrait le 2004-12-29]

Beskrivelse

Den foreliggende oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for syntese av ivabradin med formel (I):



5

eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl]}(metyl)-amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og hydrater derav.

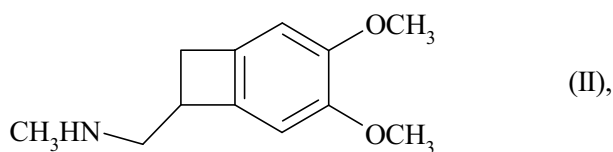
Ivabradin, og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, og nærmere bestemt dets hydroklorid, har svært verdifulle farmakologiske og terapeutiske egenskaper, spesielt bradykardiske egenskaper, som gjør disse forbindelsene nyttige i behandlingen eller forebyggingen av forskjellige kliniske situasjoner av myokardiskemi slik som angina pectoris, myokardinfarkt og assosierte rytmeforstyrrelser, og også i forskjellige patologier som omfatter rytmeforstyrrelser, spesielt supraventrikulære rytmeforstyrrelser, og i hjertesvikt.

15

Fremstillingen og den terapeutiske anvendelsen av ivabradin og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, og nærmere bestemt dets hydroklorid, har blitt beskrevet i EP patentfremstilling EP 0 534 859.

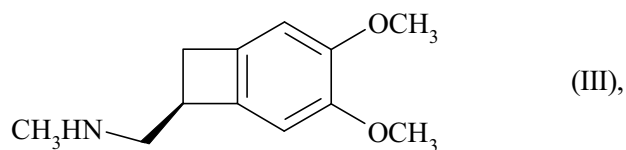
WO2008/146308 og WO2005/110993 beskriver syntesen av ivabradin.

Den patentfremstillingen beskriver syntesen av ivabradinhydroklorid ved å starte fra forbindelsen med formel (II):

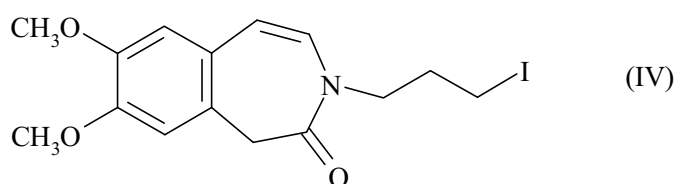


som oppløses for å gi forbindelsen med formel (III):

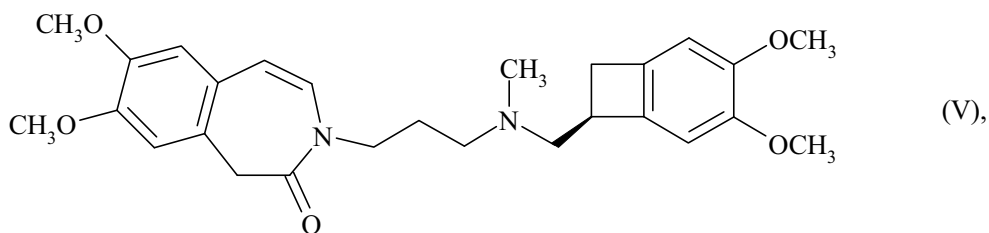
20



som reageres med forbindelsen med formel (IV):



for å gi forbindelsen med formel (V):



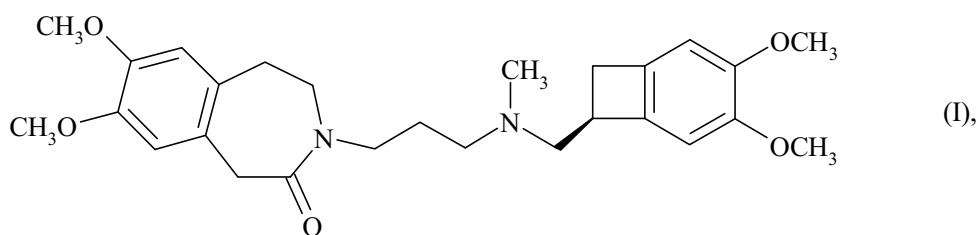
5

hvor den katalytiske hydrogeneringen av denne gir ivabradin, som deretter omdannes til dens hydroklorid.

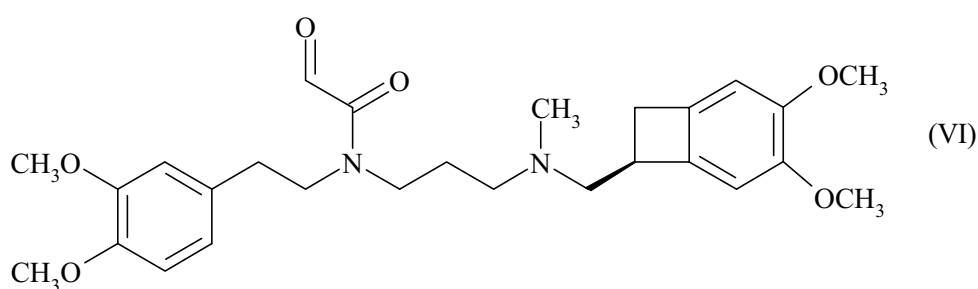
Ulempen med den synteseruten er at den resulterer i ivabradine i et utbytte på bare 1 %.

I lys av den farmasøytiske verdien av denne forbindelsen, har det vært viktig å kunne
10 oppnå den ved en effektiv syntese prosess som resulterer i ivabradin i et godt utbytte.

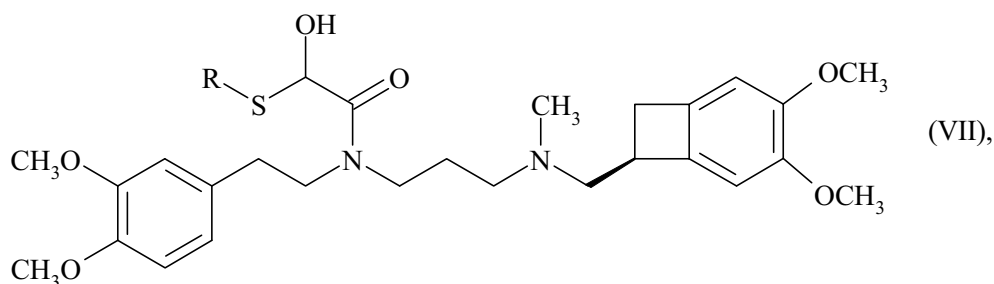
Den foreliggende oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for syntese av ivabradin med formel (I):



hvor fremgangsmåten er kjennetegnet ved at forbindelsen med formel (VI):

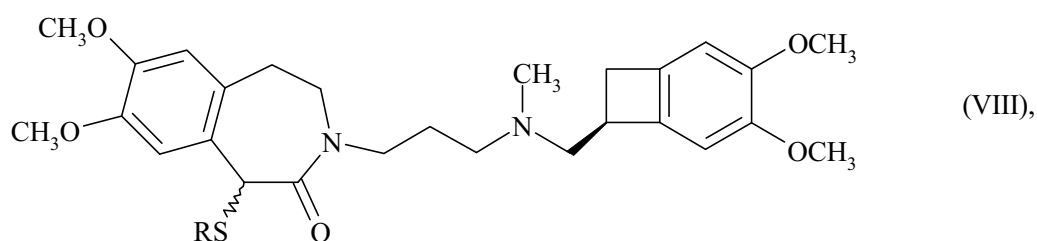


utsettes for virkningen av en tiol i et organisk løsningsmiddel for å danne hemitioacetalen med formel (VII):



5

hvor R representerer en substituert eller usubstituert, valgfritt perfluorinert, lineær eller forgrenset alkylgruppe, en substituert eller usubstituert arylgruppe, en substituert eller usubstituert benzylgruppe eller en gruppe $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, som utsettes for en sykliseringsreaksjon for å gi forbindelsen med formel (VIII):



10

hvor R er som angitt ovenfor,

som utsettes for en reduksjonsreaksjon for å gi ivabradin med formel (I), som valgfritt kan omdannes til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyruvinsyre, eplesyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre,

15

askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til hydrater derav.

5 Preferanse er gitt til at løsningsmidlet anvendt i reaksjonen for dannelsen av hemitio-acetalen med formel (VII) er diklormetan.

Preferanse er gitt til at tiolen valgt for å reagere med forbindelsen med formel (VI) er tiofenol.

10 Preferanse er gitt til at løsningsmidlet anvendt for reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) er diklormetan.

I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen utføres reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) i nærværet av en reagens valgt fra eddiksyreanhydrid, trifluoreddiksyreanhydrid og trimetylsilyl-trifluormetansulfonat.
15

Større preferanse er gitt til reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) som utføres i nærværet av trifluoreddiksyreanhydrid.

Enda større preferanse er gitt til reaksjonen for syklisering av forbindelsen med
20 formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) som utføres i nærværet av trifluoreddiksyreanhydrid og en Lewis-syre valgt fra $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ og $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Enda større preferanse er gitt til reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) som utføres i nærværet av trifluoreddiksyreanhydrid og $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

25 Reaksjonen for reduksjon av forbindelsen med formel (VIII) utføres fortrinnsvis i nærværet av Raney-nikkel i etanol eller i nærværet av samarium(II)jodid i tetrahydrofuran.

Forbindelsene med formler (VI), (VII) og (VIII) er nye produkter som er nyttige som syntesemellomprodukter i den kjemiske eller farmasøytiske industri, spesielt i syntesen
30 av ivabradine, addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre og hydrater derav, og som sådan danner de en integral del av den foreliggende oppfinnelsen.

Liste over anvendte forkortelser:DMF: *N,N*-dimetylformamid

DMSO: dimetylsulfoksid

THF: tetrahydrofuran

5 IR: infrarød

De etterfølgende Eksemlene illustrerer oppfinnelsen.

Smeltepunktene (MP) ble målt ved anvendelse av en Kofler-blokk (KB).

Infrarødspektrene ble registrert på et Bruker Tensor 27 infrarødt-apparat med en Golden Gate ATR tilbehørsdel. Substansene plasseres på platen i ren form.

10 **EKSEMPEL 1: *tert*-butyl [2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]karbamat**

Di-*tert*-butyldikarbonat (12 g; 55.2 mmol) tilsettes til en løsning av 2-(3,4-dimetoksyfenyl)etylamin (10 g; 55.2 mmol) i diklormetan (200 mL). Etter å ha vært i kontakt i 1 time ved omgivelsestemperatur konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk. Residuet tas opp i pentan (100 mL) og, etter å ha vært i kontakt i 1 time ved omgivelsestemperatur, filtreres suspensjonen over en fritte. 13.2 g av tittelproduktet oppnås i formen av et faststoff.

Utbytte = 85 %

sm.p. = 65 ± 2°C.

20 **EKSEMPEL 2: *tert*-butyl 3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl](metyl)amino]propyl-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]karbamat**

NaH (60 % i olje) (1.14 g; 28.5 mmol) tilsettes, i små fraksjoner, ved omgivelsestemperatur, til en løsning av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor (7.6 g; 27 mmol) i 40 mL av DMF. Etter å ha vært i kontakt i 1 time ved omgivelsestemperatur tilsettes en løsning av 3-klor-*N*-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl]-*N*-metyl-1-propanamin (7.68 g; 27 mmol) i 16 mL DMF og deretter oppvarmes reaksjonsblandingen ved 80°C i 3 timer. Etter kjøling til omgivelsestemperatur helles reaksjonsblandingen i en blanding av destillert vann og is. Den vandige fasen ekstraheres med etylacetat. De kombinerte organiske fasene tørkes over MgSO₄ og konsentreres deretter under redusert trykk. Residuet renses ved kromatografi på silika (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5) og 9.1 g av tittelproduktet oppnås i formen av en olje.

Utbytte = 64 %

IR: ν = 3340, 1678, 1519, 1167 cm^{-1} .

EKSEMPEL 3: *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl}-*N'*-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-*N*-metyl-1,3-propandiamin

- 5 9 g (17 mmol) av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor oppløses i en 2.8N etanolisk HCl-løsning. Etter å ha vært i kontakt i 2 timer ved omgivelsestemperatur konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk. Residuet tas opp i 1N natriumhydroksid-løsning og deretter ekstraheres den vandige fasen med etylacetat. Etter tørking av den organiske fasen over MgSO_4 og deretter konsentreres under redusert trykk, oppnås 6.8 g
- 10 av tittelproduktet i formen av en olje.

Utbytte = 93 %

IR: ν = 3304, 2793, 1261, 1236, 1205, 1153 cm^{-1} .

- EKSEMPEL 4:** *N*-{3-[{[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}(metyl)amino]propyl}-*N*-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-2-hydroksy-
- 15 **acetamid**

Trinn 1: 2-{3-[{[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl}(metyl)amino]propyl}-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]amino}-2-okso-etylacetat

- Til en løsning av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor (6.8 g; 15.8 mmol) i 200 mL
- 20 diklormetan tilsettes det, ved 0°C, trietylamin (3.1 g; 22 mmol) og deretter, dråpevis, acetoksyacetylklorid (2.1 mL; 19 mmol). Etter å ha vært i kontakt i 0.5 time ved omgivelsestemperatur vaskes reaksjonsblandingen med destillert vann og deretter tørkes den organiske fasen over MgSO_4 . Etter konsentrering av den organiske fasen under redusert trykk oppnås 8 g av tittelproduktet i formen av en olje og anvendt i det neste
- 25 trinnet uten rensing.

Trinn 2: *N*-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl](metyl)amino]propyl}-*N*-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-2-hydroksy-acetamid

- 5 K_2CO_3 (8.3 g; 60.4 mmol) tilsettes til en løsning av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor (8 g) i 80 mL av en vann-/metanolblanding (2/1). Etter å ha vært i kontakt i 1 time ved omgivelsestemperatur konsentreres reaksjonsblandingen under redusert trykk og deretter tas residuet opp i destillert vann. Etter ekstraksjon med etylacetat tørkes de kombinerte fasene over $MgSO_4$ og konsentreres deretter under redusert trykk. 6.2 g av
- 10 tittelproduktet oppnås i formen av en olje.

Utbytte = 81 % (2 trinn)

IR: $\nu = 3406, 2794, 1641, 1261, 1236, 1205, 1153 \text{ cm}^{-1}$.

EKSEMPEL 5: *N*-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl](metyl)amino]propyl}-*N*-[2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyl]-2-oksoacetamid

- 15 Til en løsning av oksalyklorid (0.6 mL; 6.77 mmol) i 25 mL av diklormetan tilsettes det, ved -78°C , en løsning av DMSO (0.9 mL; 12.32 mmol) i 5 mL av diklormetan. Etter å ha vært i kontakt i 1 time ved -78°C tilsettes en løsning av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor (3 g; 6.16 mmol) i 25 mL av diklormetan over 0.5 time. Etter å ha vært i kontakt i 1 time ved -78°C tilsettes trietylamin (4.3 mL; 30.8 mmol); deretter omrøres
- 20 reaksjonsblandingen i 3 timer ved omgivelsestemperatur og deretter helles den i mettet vandig $NaHCO_3$ -løsning. Den organiske fasen tørkes over $MgSO_4$ og konsentreres under redusert trykk. 2.7 g av tittelproduktet oppnås i formen av en olje.

Utbytte = 89 %

IR: $\nu = 2788, 1645, 1589, 1261, 1236, 1207, 1151 \text{ cm}^{-1}$.

- 25 **EKSEMPEL 6: 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl](metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1-(fenylsulfanyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on**

- Tiofenol (0.53 mL; 5.17 mmol) tilsettes til en løsning av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor (2.6 g; 5.17 mmol) i 60 mL av diklormetan. Etter å vært i kontakt over natten
- 30 ved omgivelsestemperatur tilsettes det i rekkefølge trifluoreddiksyreanhydrid (6.5 mL;

47 mmol) og deretter $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.5 mL; 26 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved omgivelsestemperatur og helles deretter i mettet vandig NaHCO_3 -løsning. Residuet oppnådd etter tørking av den organiske fasen over MgSO_4 og deretter konsentrering under redusert trykk renses ved kromatografi på silika (5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 28 % : 97/3/0.3). 1.15 g av tittelproduktet oppnås i formen av en olje.

Utbytte = 38 %

IR: $\nu = 2790, 1641, 1245, 1205, 1174 \text{ cm}^{-1}$.

10 **EKSEMPEL 7: 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl]}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benz-azepin-2-on**

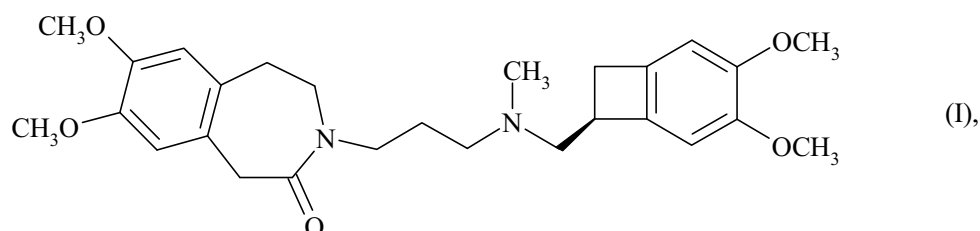
Raney-nikkel (2.5 g) (50 % i H_2O) tilsettes til en løsning av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor (0.8 g; 1.39 mmol) i etanol. Etter å ha vært i kontakt i 1 time ved 15 tilbakestrøm kjøles suspensjonen og filtreres deretter over Celite. 600 mg av tittelproduktet oppnås i formen av en olje.

Utbytte = 94 %

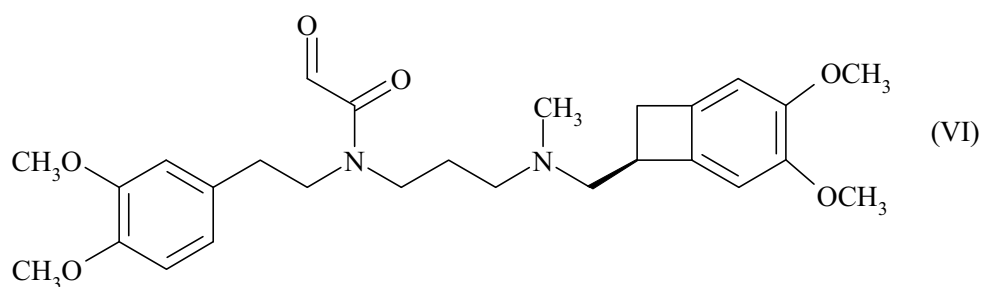
IR: $\nu = 2788, 1646, 1519, 1461, 1245, 1105 \text{ cm}^{-1}$.

20 **EKSEMPEL 8: 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl]}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benz-azepin-2-on hydroklorid**

Tittelproduktet fremstilles, ved å starte fra produktet oppnådd i trinnet ovenfor, ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 2, Trinn E).

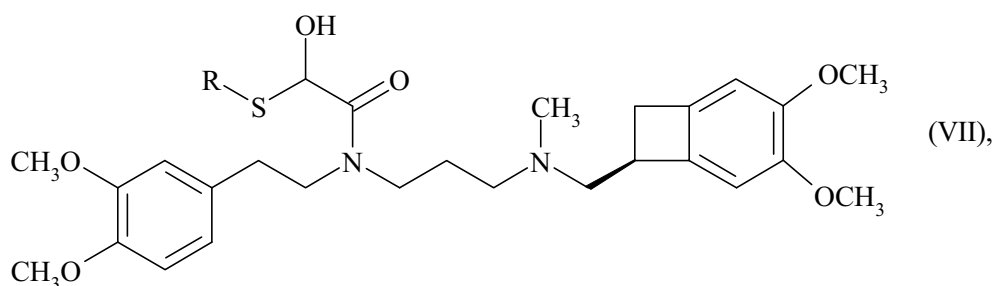
Patentkrav**1.** Fremgangsmåte for syntese av ivabradin med formel (I):

karakterisert ved at forbindelsen med formel (VI):



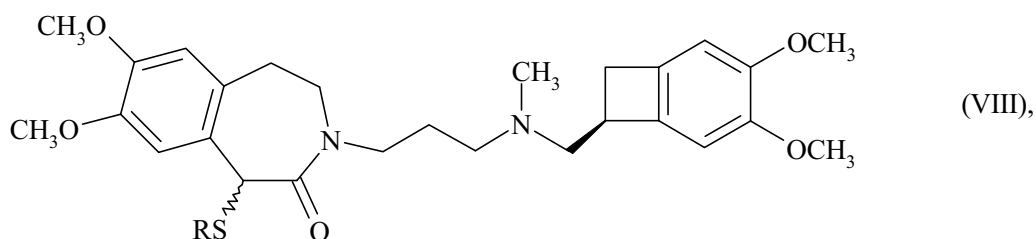
5

utsettes for virkningen av en tiol i et organisk løsningsmiddel for å danne hemitioacetalen med formel (VII):



10 hvor R representerer en substituert eller usubstituert, valgfritt perfluorinert, lineær eller forgrenet alkylgruppe, en substituert eller usubstituert arylgruppe, en substituert eller usubstituert benzylgruppe eller en gruppe $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

som utsettes for en sykliseringsreaksjon for å gi forbindelsen med formel (VIII):



hvor R er som angitt ovenfor,

som utsettes for en reduksjonsreaksjon for å gi ivabradin med formel (I), som valgfritt kan omdannes til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra

5 saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyruvinsyre, eplesyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til hydrater derav.

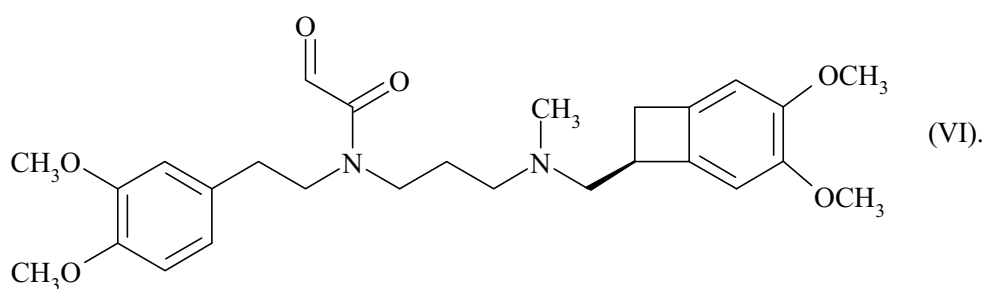
- 10 **2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det organiske løsningsmiddel anvendt i reaksjonen for dannelse av hemitioacetalen med formel (VII) er diklormetan.
- 3.** Fremgangsmåte ifølge enten krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at tiolen som reageres med forbindelsen med formel (VI) er tiofenol.
- 15 **4.** Fremgangsmåte ifølge ett av krav 1 til 3, karakterisert ved at løsningsmidlet anvendt i reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) er diklormetan.
- 5.** Fremgangsmåte ifølge ett av krav 1 til 4, karakterisert ved at reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) utføres i nærværet av en reagens valgt fra eddiksyreanhydrid, trifluor-
- 20 eddiksyreanhydrid og trimetylsilyltrifluormetansulfonat.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at reaksjonen for syklisering med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) utføres i nærværet av trifluoreddiksyreanhydrid.
- 25 **7.** Fremgangsmåte ifølge krav 6, karakterisert ved at reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) utføres i

nærværet av trifluoreddiksyreanhydrid og en Lewis-syre valgt fra $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ og $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

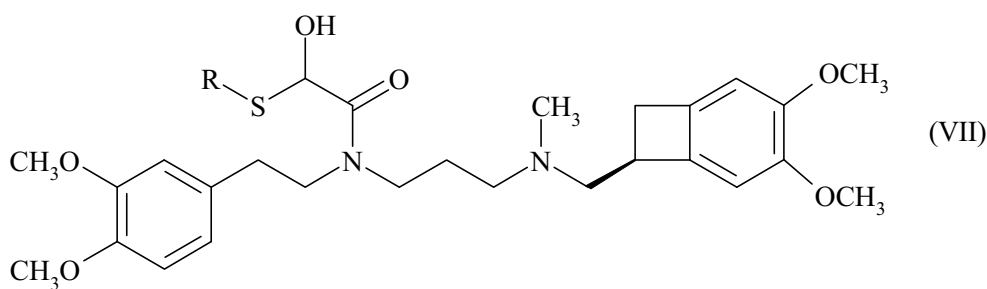
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at reaksjonen for syklisering av forbindelsen med formel (VII) for å danne forbindelsen med formel (VIII) utføres i nærværet av trifluoreddiksyreanhydrid og $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

9. Fremgangsmåte ifølge ett av krav 1 til 8, karakterisert ved at reaksjonen for reduksjon av forbindelsen med formel (VIII) utføres i nærværet av Raney-nikkel i etanol eller i nærværet av samarium(II)jodid i tetrahydrofuran.

10. Forbindelse med formel (VI):

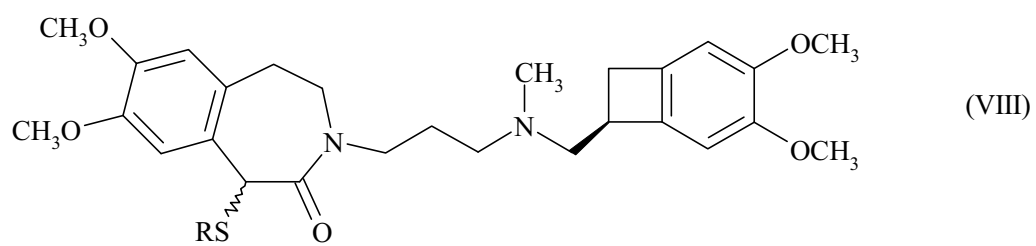


11. Forbindelse med formel (VII):



hvor R representerer en substituert eller usubstituert, valgfritt perfluorinert, lineær eller forgrenet alkylgruppe, en substituert eller usubstituert arylgruppe, en substituert eller usubstituert benzylgruppe eller en gruppe $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

12. Forbindelse med formel (VIII):



hvor R er som angitt i krav 11.