



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2607354 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 223/16 (2006.01)

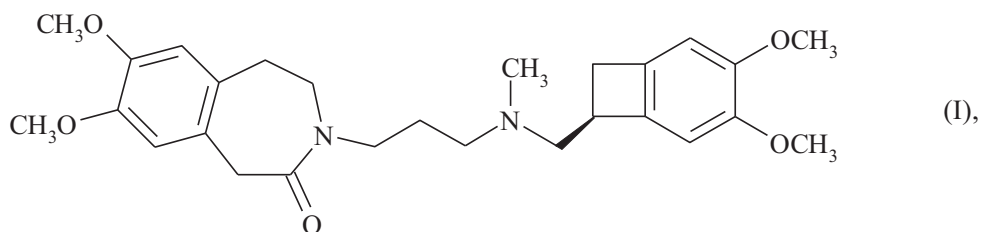
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.16
(86)	Europeisk søknadsnr	12197929.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.12.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.06.26
(30)	Prioritet	2011.12.20, FR, 1103934
(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, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	Renaud, Jean-Luc, 5 rue des Alouettes, 14112 Bieville-Beuville, FR-Frankrike Pannetier, Nicolas, 8 rue des Carmes, 14000 Caen, FR-Frankrike Gaillard, Sylvain, 25 rue de la Haie Vigne, 14000 Caen, FR-Frankrike Lecouve, Jean-Pierre, 93, rue du Docteur Vigné, 76600 Le Havre, FR-Frankrike Vaysse-Ludot, Lucile, 150, route de Rançon, 76490 Saint-Wandrille-Rancon, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for syntese av ivabradin og addisjonssalter derav og dets farmasøytiske akseptable syre
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 2 036 892 EP-A1- 2 202 225 WO-A1-2005/110993 R.CARLSON, T.LEJON, T.LUNDSTEDT AND E. LE CLOUERE: "An Optimized Procedure for the Reductive Amination of Acetophenone by the Leuckart Reaction", ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, vol. 47, 1993, pages 1046-1049, XP002671634, ISSN: 0904-213X

Beskrivelse

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



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 mer foretrukket dets hydroklorid, har svært verdifulle farmakologiske og terapeutiske egenskaper, spesielt bradikardiske egenskaper, som gjør disse forbindelser nyttige i behandlingen eller forebyggingen av forskjellige kliniske situasjoner av myokardiskemi slik som angina pectoris, myokardinfarkt og assosierte rytmeforstyrrelser, samt i forskjellige patologier som omfatter rytmeforstyrrelser, spesielt supraventrikulære rytmeforstyrrelser, og i hjertesvikt.

Fremstillingen og den terapeutiske anvendelsen av ivabradin og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, og mer spesielt dets hydroklorid, har blitt beskrevet i europeisk patentspesifikasjon EP 0 534 859. Uheldigvis resulterer ivabradinsynteseruten beskrevet i den patentspesifikasjonen i det forventede produktet i et utbytte på bare 1 %.

En annen ivabradinsynteserute, som er basert på en reduserende amineringsreaksjon, har blitt beskrevet i den europeiske patentspesifikasjonen EP 1 589 005.

Reduserende aminering er en rute som er en begunstiget tilnærming for fremstilling av aminer. Siden denne tilnærming ikke krever isolering av det dannede intermediære iminet, er denne koplingsreaksjonen mellom et aldehyd og et amin i nærværet av et reduksjonsmiddel vidt anvendt for syntesen av forbindelser som er av verdi på de farmasøytiske eller agrokjemiske områdene samt i materialteknikk.

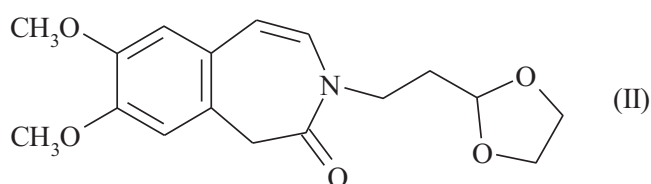
Prosedyreprotokollene konvensjonelt anvendt for utførelse av reduserende aminering er:

- enten anvendelse av støkiometriske mengder av hydriddonorer slik som borhydrider (NaBH_4 , NaBH_3CN eller $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$),
- eller katalytisk hydrogenering.

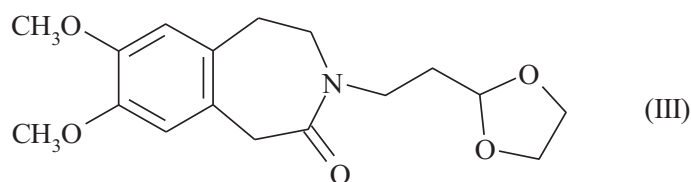
- 5 Anvendelsen av hydriddonorer genererer mange avfallsprodukter og reagensene i seg selv er toksiske.

I tilfellet av katalytisk hydrogenering er det faktum at reduksjonsmidlet er molekylært hydrogen så visst av miljømessig verdi. Syntesen beskrevet i patentspesifikasjon EP 1 589 005 følger denne andre ruten.

- 10 Patentspesifikasjonen EP 1 589 005 beskriver nemlig syntesen av ivabradinhydroklorid som starter fra forbindelsen med formel (II):

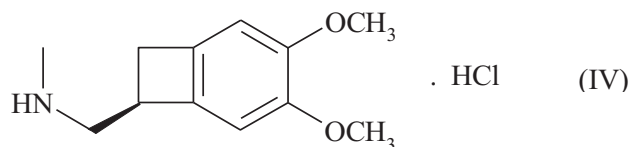


som utsettes for en katalytisk hydrogeneringsreaksjon i nærværet av hydrogen og en palladiumkatalysator for å gi forbindelsen med formel (III):



15

som, uten å bli isolert, reageres, i nærværet av hydrogen og en palladiumkatalysator, med forbindelsen med formel (IV):

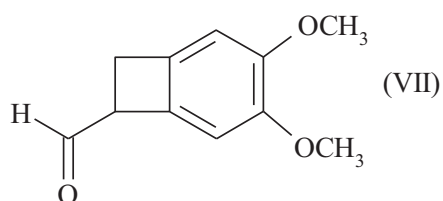


- 20 for å gi ivabradin med formel (I), i hydrokloridform.

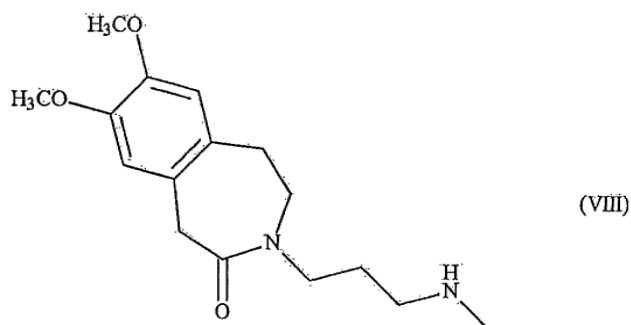
Ulempen med denne synteseruten er anvendelsen av en palladiumkatalysator.

Palladium, som rhodium, ruthenium eller iridium, metaller som på samme måte er anvendt for katalysering av reduserende amineringsreaksjoner, er et edelmetall, med begrenset tilgjengelighet – og følgelig høy pris – samt at dets toksisitet også begrenser dets akseptbarhet.

Europeisk patent 2 202 225 beskriver en fremgangsmåte for syntesen av ivabradin *via* en reduserende amineringsreaksjon mellom forbindelsen med formel (VII):



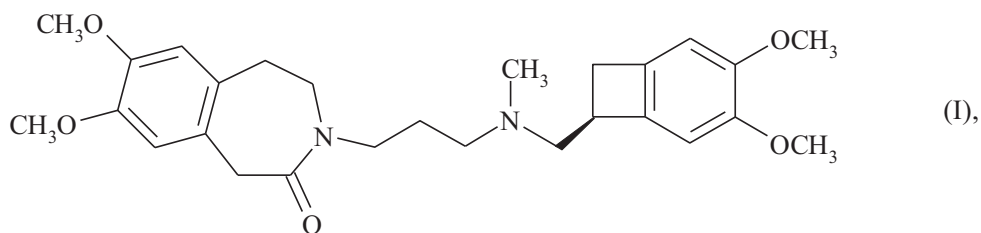
og forbindelsen med formel (VIII):



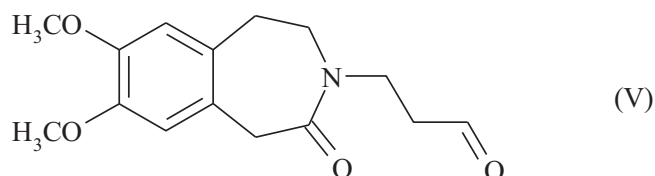
etterfulgt av et trinn for oppløsning av den oppnådde forbindelsen for å gi ivabradin.

Den foreliggende søknaden beskriver en ivabradinsynteserute som gjør det mulig å unnvære anvendelsen av et borhydrid eller et edelmetall.

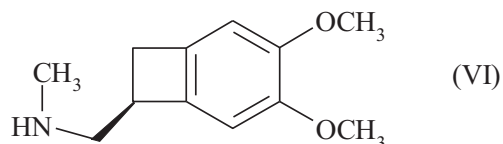
Den foreliggende oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for syntese av ivabradin med formel (I):



karakterisert ved at forbindelsen med formel (V):



5 utsettes for en reduserende amineringsreaksjon med forbindelsen med formel (VI):



i nærværet av trietylamin og maursyre,

i fraværet av løsemiddel eller i et alkoholisk løsemiddel.

10

Anvendelsen av maursyre som reduksjonsmiddel (Leuckart-Wallach-reaksjon) krever noen ganger svært forhøyede reaksjonstemperaturer, som kan nå 180°C, og den sekundære dannelsen av *N*-formyl type forbindelser observeres ofte.

15

Mengden av maursyre anvendt i reaksjonen for den reduserende amineringen av forbindelsen med formel (V) med forbindelsen med formel (VI) er større enn 1 ekvivalent per ekvivalent av aldehyd, mer foretrukket fra 2 til 50 ekvivalenter per ekvivalent av aldehyd.

20

Mengden av trietylamin anvendt i reaksjonen for den reduserende amineringen av forbindelsen med formel (V) med forbindelsen med formel (VI) er større enn 1 ekvivalent per ekvivalent av aldehyd, mer foretrukket fra 2 til 50 ekvivalenter per ekvivalent av aldehyd.

Temperaturen av den reduserende amineringsreaksjonen mellom forbindelsen med formel (V) og forbindelsen med formel (VI) er fortrinnsvis fra 15 til 100°C, mer foretrukket fra 30 til 100°C.

Blant de alkoholiske løsemidlene som eventuelt kan anvendes for utførelse av reaksjonen for den reduserende amineringen av forbindelsen med formel (V) med forbindelsen med formel (VI) kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, etanol, isopropanol eller trifluoretanol.

5 Eksempelet nedenfor illustrerer oppfinnelsen.

Kolonnekromatografirensesprosedyrene utføres på 70-230 mesh silikagel.

¹H NMR-spektrene opptas ved 400 MHz.

De kjemiske skiftene uttrykkes i ppm (intern referanse: TMS).

De følgende forkortelsene har blitt anvendt til å beskrive toppene: singlett (s), dublett
10 (d), dublett av dubletter(dd), triplett (t), kvadruplett (q), multiplett (m).

EKSEMPEL 1: 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

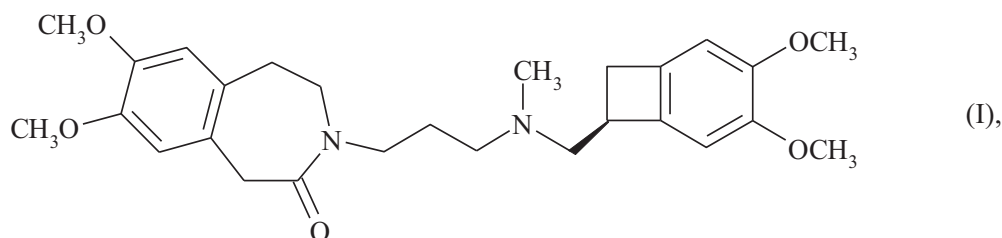
I et rent og tørt Schlenk-rør omrøres 0.25 mmol av 3-(7,8-dimetoksy-2-okso-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)propanal, 0.25 mmol av [(7S)-3,4-dimetoksybisyklo-
15 [4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-N-metylmethanamin og 1 mL (7.4 mmol) av trietylamin ved omgivelsestemperatur under en argonatmosfære i 1 time.

113 µL (3 mmol) av maursyre tilsettes forsiktig og blandingen oppvarmes ved 85°C i
18 timer. Etter kjøling til omgivelsestemperatur fortynnes reaksjonsblandingen med 5 mL
20 av 3M vandig natriumhydroksidløsning. Den vandige fasen ekstraheres tre ganger med 5 mL av etylacetat. De organiske fasene kombineres, vaskes med mettet vandig NaCl-løsning (10 mL), tørkes over MgSO₄ og fordampes under redusert trykk.

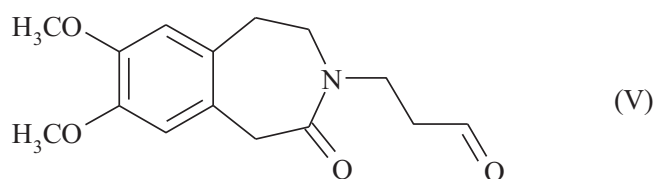
Råproduktet renses på silikagel (ekstraksjonsmiddel: pentan/etylacetat (95/5)) for å oppnå det forventede produktet.

25 Utbytte = 62 %

¹H NMR (CDCl₃): δ = 6.67 and 6.64 (2s, 2H); 6.55 and 6.50 (2s, 2H); 3.79 and 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).

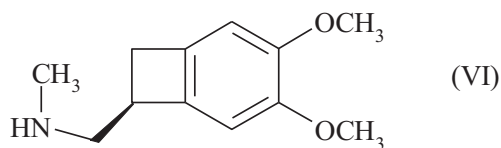
P a t e n t k r a v**1.** Fremgangsmåte for syntese av ivabradin med formel (I):

karakterisert ved at forbindelsen med formel (V):



5

utsettes for en reduserende amineringsreaksjon med forbindelsen med formel (VI):



i nærværet av maursyre i en mengde større enn 1 ekvivalent per ekvivalent av aldehyd,

10 og av trietylamin i en mengde større enn 1 ekvivalent per ekvivalent av aldehyd,

ved en temperatur fra 15 til 100°C,

i fraværet av løsemiddel eller i et alkoholisk løsemiddel.

2. Syntesefremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at den reduserende amineringsreaksjonen utføres i fraværet av løsemiddel.

15 **3.** Syntesefremgangsmåte ifølge et av krav 1 eller 2, karakterisert ved at mengden av maursyre anvendt i den reduserende amineringsreaksjonen er fra 2 til 50 ekvivalenter per ekvivalent av aldehyd.

4. Syntesefremgangsmåte ifølge et av krav 1 til 3, karakterisert ved at mengden av trietylamin anvendt i den reduserende amineringsreaksjonen er fra 2 til 50 ekvivalenter per ekvivalent av aldehyd.
5. Syntesefremgangsmåte ifølge et av krav 1 til 4, karakterisert ved at temperaturen av den reduserende amineringsreaksjonen er fra 30 til 100°C.