



MD 4336 C1 2015.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4336** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 223/16* (2006.01)
C07C 209/26 (2006.01)
C07C 13/44 (2006.01)
C07C 211/11 (2006.01)
B01J 31/12 (2006.01)
B01J 31/20 (2006.01)

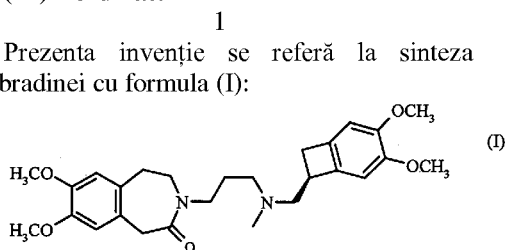
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2012 0094 (22) Data depozit: 2012.10.31 (31) Nr.: 11/03933 (32) Data: 2011.12.20 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2013.06.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.03.31, BOPI nr. 3/2015
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventatori: RENAUD Jean-Luc, FR; PANNETIER Nicolas, FR; LECOUBE Jean-Pierre, FR; VAYSSE-LUDOT Lucile, FR; MOULIN Solenne, FR (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat : SIMANENKOVA Tatiana	

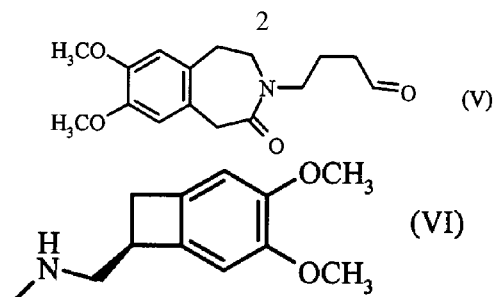
(54) Procedeu nou de sinteză a ivabradinei și a sărurilor de adiție cu un acid
acceptabil farmaceutic

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la sinteza
ivabradinei cu formula (I):



Ivabradina se obține în urma aminării
reductive catalitice a compusului (V) cu amina
(VI) sub presiune de hidrogen într-un solvent
organic și, opțional, în prezența N-oxidului de
trimetilamină:



În calitate de catalizator se utilizează
compuși metaloorganici pe bază de fier,
derivați de ciclopentadienă și monoxid de
carbon.

Procedeu dat permite de a exclude în
sinteza ivabradinei utilizarea catalizatorilor pe
bază de metale prețioase, așa ca paladiul.

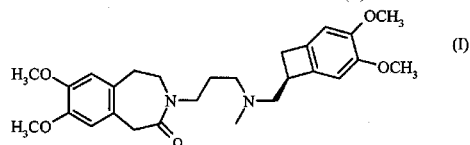
Revendicări: 14

MD 4336 C1 2015.10.31

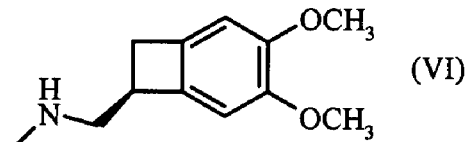
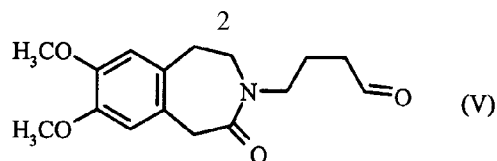
(54) New process for the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid

(57) Abstract:

The present invention relates to the synthesis of ivabradine of formula (I):



Ivabradine is prepared by catalytic reductive amination of the compound (V) with the amine (VI) under hydrogen pressure in an organic solvent and, optionally, in the presence of trimethylamine *N*-oxide:



Metallorganic compounds based on iron, cyclopentadiene and carbon monoxide derivatives are used as catalyst.

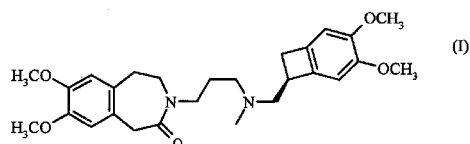
The proposed process allows of excluding the use of catalysts based on precious metals, such as palladium, in the synthesis of ivabradine.

Claims: 14

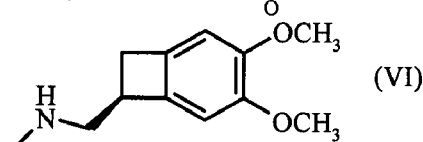
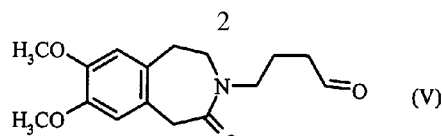
(54) Новый способ синтеза ивабрадина и его солей с фармацевтически приемлемой кислотой

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к синтезу ивабрадина, имеющего формулу (I):



Ивабрадин получают в результате каталитического восстановительного аминирования соединения (V) амином (VI) под давлением водорода в органическом растворителе и факультативно в присутствии триметиламин *N*-оксида:



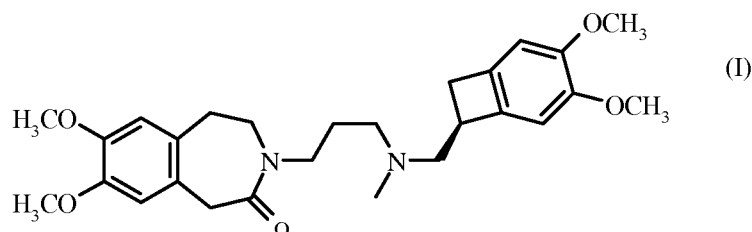
В качестве катализатора используют металлоорганические соединения на основе железа, производных цикlopentadiена и монооксида углерода.

Предложенный способ позволяет исключить при синтезе ивабрадина использование катализаторов на основе дорогих металлов, таких как палладий.

П. формулы: 14

Descriere:

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



Ivabradina 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-ona, precum și sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic și în mod mai special hidrociorura sa posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, îndeosebi proprietăți bradicardice. Acest fapt determină ca acești compuși să fie utili în tratamentul sau prevenirea diverselor situații clinice de ischemie miocardică ca angina pectorală, infarctul miocardic, tulburări asociate ale ritmului cardiac, precum și în diverse patologii ce se referă la tulburări ale ritmului cardiac, în special la tulburări ale ritmului supraventricular, și în cazuri de insuficiență cardiacă.

Prepararea și utilizarea terapeutică a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, îndeosebi a hidrociorurii sale, au fost descrise în brevetul [1]. Din păcate, metoda de sinteză a ivabradinei descrisă în acest brevet duce la obținerea produsului solicitat într-un randament de doar 1%.

O altă metodă de sinteză a ivabradinei, care se bazează pe o reacție de aminare reductivă, a fost descrisă în brevetul [2].

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

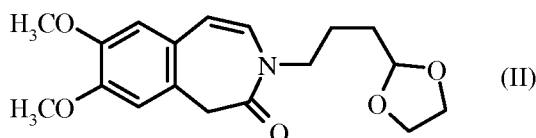
Protocolurile procedurale folosite convențional pentru realizarea aminării reductive sunt următoarele:

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

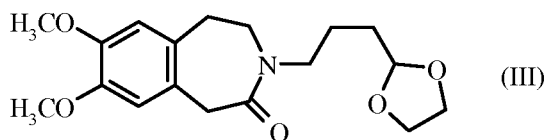
Utilizarea donurilor de hidruri generează numeroase produse secundare și reactivii înșiși sunt toxici.

În cazul hidrogenării catalitice, faptul că agentul reducător este hidrogen molecular prezintă, cu certitudine, importanță din punct de vedere al mediului înconjurător. Sinteza descrisă în [2] (EP 1589005) este realizată conform metodei a doua.

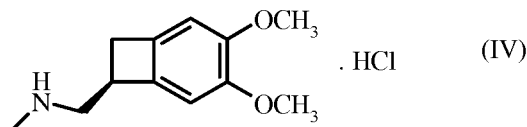
Brevetul EP 1589005 descrie anume sinteza hidrociorurii de ivabradină reieșind din compusul cu formula (II):



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

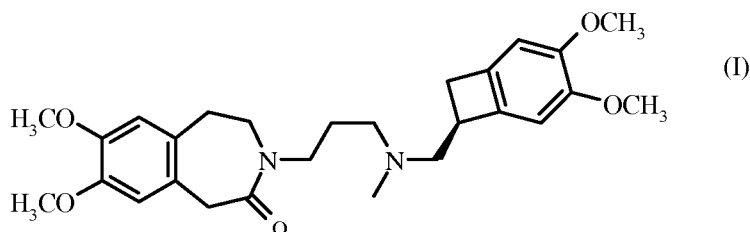


care, fără a fi izolat, este introdus în reacție, în prezența hidrogenului și a unui catalizator cu paladiu, cu compusul cu formula (IV):

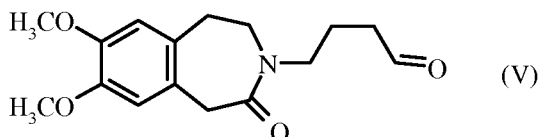


pentru a obține ivabradină cu formula (I), sub formă de hidroclozură. Dezavantajul acestei metode de sinteză constituie utilizarea unui catalizator cu paladiu. Paladiul, la fel ca și rodiul, ruteniul sau iridiul, metale folosite în egală măsură pentru reacțiile de catalizare a aminării reductive, este un metal prețios, raritatea și, prin urmare, prețul înalt, precum și toxicitatea acestuia limitează acceptabilitatea lui.

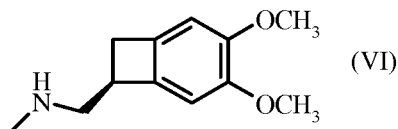
Prezenta Cerere descrie un procedeu de sinteză a ivabradinei care permite de a renunța la utilizarea unui metal prețios. Prezenta invenție se referă în special la un procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (I):



caracterizat prin aceea că compusul cu formula (V):



este supus unei reacții de aminare reductivă cu amina cu formula (VI):



în prezența unui catalizator pe bază de fier, în prezența sau fără *N*-oxid de trimetilamină, sub presiunea dihidrogenului, într-un solvent organic sau un amestec de solvenți organici.

Spre deosebire de compușii metalelor prețioase, compușii fierului, de regulă, nu sunt toxici, iar sărurile fierului se găsesc în natură din abundență. Acestea sunt particule metalice care nu sunt nocive mediului înconjurător. Prezenta invenție propune utilizarea complexelor metalici, care, în plus, sunt ușor de prelucrat.

Complexii fierului sunt cunoscuți pentru proprietatea de a cataliza reacțiile aminării reductive în prezența hidrurilor sililate (Enthaler S. *ChemCatChem* **2010**, 2, 1411-1415), însă în literatură sunt doar două exemple care descriu aminarea reductivă bazată pe hidrogenarea catalitică (Bhanage B. M. et al *Tet. Lett.* **2008**, 49, 965-969; Beller M. et al. *Chem Asian J.* **2011**, 6, 2240-2245). Pentru condițiile de funcționare descrise de Bhanage este necesară prezența unui complex solubil în apă care constă dintr-o sare de fier(II) și EDTA într-un mediu

încălzit până la o temperatură înaltă și sub o presiune înaltă de hidrogen. Aplicarea condițiilor de funcționare descrise în această publicație la prepararea ivabradinei nu a permis obținerea produsului solicitat.

5 În tabelul de mai jos sunt totalizate rezultatele testelor efectuate într-o autoclavă de 20 ml în prezența a 4 ml de apă degazată, sub presiunea a 30 bari de hidrogen pe parcursul a 18 ore. Reacțiile au fost realizate la scară de 0,5 mmol cu o fracțiune de aldehydă/amină de 1/1,5 (cu excepția rândului 1: aldehydă/amină (1/1) și adăugarea acidului p-toluensulfonic de 1%). Cantitățile în mol% sunt calculate în raport cu aldehyda. NTF este abrevierea pentru trifluormetansulfonamidă.

10

Tabelul 1.

Rezultatele reacțiilor aminării reductive catalizate de sărurile de fier(II)

	Sare de fier(II) (mol%)	Cantitatea (mol%) de EDTANa ₂	Temperatura (°C)	Rezultatele obținute
1	FeSO ₄ ·7 H ₂ O (2)	10	150	0% ivabradină - descompunere
2	FeSO ₄ ·7 H ₂ O (2)	10	85	0% ivabradină
3	FeCl ₂ ·4 H ₂ O (5)	10	85	0% ivabradină
4	FeBr ₂ ·4H ₂ O (5)	10	85	0% ivabradină
5	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (5)	10	85	0% ivabradină
6	Fe(NTf ₂) ₂ ·6H ₂ O (5)	10	85	0% ivabradină

15 În publicația lui Beller este descrisă aminarea reductivă a diverselor aldehyde cu ajutorul derivaților de anilină în prezența Fe₃(CO)₁₂ în toluen sub presiunea a 50 bari de hidrogen la temperatura de 65°C. Aplicarea condițiilor de funcționare descrise în această publicație la prepararea ivabradinei nu a permis obținerea produsului solicitat.

20 În tabelul de mai jos sunt totalizate rezultatele testelor care au fost efectuate în prezența a 1,7 mol% Fe₃(CO)₁₂ în diverși solvenți la temperatura de 65°C sub presiunea a 25 bari de hidrogen timp de 18 ore. Reacțiile au fost efectuate într-o autoclavă de 20 ml în prezența a 4 ml de solvent degazat. Testele au fost realizate la scară de 1 mmol cu o fracțiune de aldehydă/amină de 1/1 cu acid p-toluensulfonic de 1%.

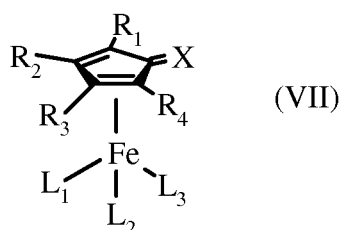
Tabelul 2.

Rezultatele reacțiilor aminării reductive catalizate de Fe₃(CO)₁₂

25

	Solvent	Rezultatele obținute
1	toluen	0% ivabradină
2	diclormetan	0% ivabradină
3	tetrahidrofuran	0% ivabradină
4	N-metilpirolidonă	0% ivabradină

Catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are, de preferință, următoarea formulă generală:



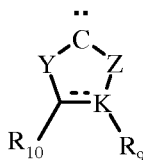
30

în care R₁, R₂, R₃ și R₄ reprezintă de sine stătător:

- un atom de hidrogen sau
- o grupă -SiR₅R₆R₇, în care R₅, R₆ și R₇ reprezintă de sine stătător o grupă alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, sau
- o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, sau
- o grupă alchil (C₁-C₆) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau

35

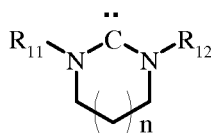
- o grupă atrăgătoare de electroni, sau
 - o grupă amină care este alifatică, aromatică, heteroaromatică sau purtătoare de o grupă atrăgătoare de electroni, sau
 - o grupă eterică alifatică, aromatică sau heteroaromatică,
- 5 sau perechile R_1 și R_2 , sau R_2 și R_3 , sau R_3 și R_4 formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon;
- X reprezintă:
- un atom de oxigen sau
 - o grupă $-NH$ sau un atom de azot substituit de o grupă alifatică, aromatică,
- 10 heteroaromatică sau atrăgătoare de electroni, sau
- o grupă $-PH$ sau un atom de fosfor substituit de una sau mai multe grupe alifatică, aromatice sau atrăgătoare de electroni, ce formează de preferință o grupă fosfin, fosfit, fosfonit, fosforamidă, fosfinit, fosfolan sau fosfolen, sau
 - un atom de sulf;
- 15 L_1 , L_2 și L_3 reprezintă de sine stătător o grupă carbonică, nitrilică, izonitrilică, heteroaromatică, fosfin, fosfit, fosfonit, fosforamidă, fosfinit, fosfolan, fosfolen, amină alifatică, amină aromatică, amină heteroaromatică, amină purtătoare de o grupă atrăgătoare de electroni, eterică alifatică, eterică aromatică, eterică heteroaromatică, sulfonică, sulfoxidă sau sulfoximină sau o grupă carben N -heterociclică având una din următoarele două formule:



20

in care Y și Z reprezintă de sine stătător un atom de sulf sau de oxigen sau o grupă NR_8 in care R_8 reprezintă o grupă alchil substituită opțional sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional;

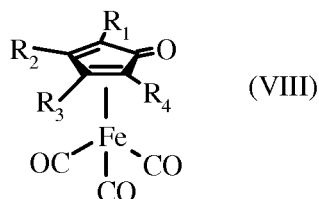
- 25 K reprezintă un atom de carbon sau de azot;
- R_9 și R_{10} reprezintă de sine stătător un atom de hidrogen, o grupă alchil substituită opțional, o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, un atom de halogen, o grupă eterică alifatică, aromatică sau heteroaromatică, o grupă amină alifatică, aromatică sau heteroaromatică,
- 30 sau perechea R_9 și R_{10} formează, împreună cu atomii ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon,
- sau



- 35 in care R_{11} și R_{12} reprezintă de sine stătător o grupă alchil substituită opțional sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, iar n este 1 sau 2.

- O grupă atrăgătoare de electroni reprezintă o grupă ce atrage electroni într-o măsură mai mare decât un atom de hidrogen, dacă acesta ar ocupa aceeași poziție în moleculă. Printre grupele atrăgătoare de electroni pot fi menționate, fără a se limita la ele, următoarele grupe: esterică, acidă, nitrilică, aldehydă, cetonă, amidă, nitro, sulfonică, sulfoxidă, sulfoximină, sulfonamidă sau diester fosforică.
- 40

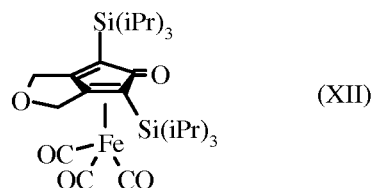
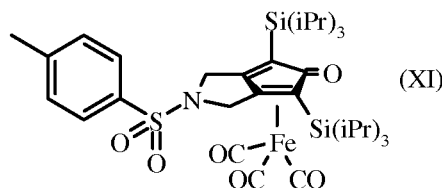
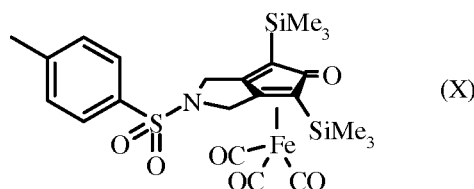
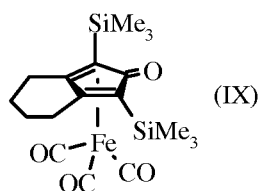
Intr-o variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă generală:



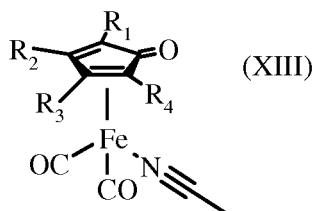
in care R_2 și R_3 reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon, iar R_1 și R_4 reprezintă de sine stătător:

- 5
- o grupă $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, in care R_5 , R_6 și R_7 reprezintă de sine stătător o grupă alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aril substituită opțional,
 - sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
 - sau o grupă alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional.

10 Catalizatorul cu formula (VIII) folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este, de preferință, selectat din următorii catalizatori:



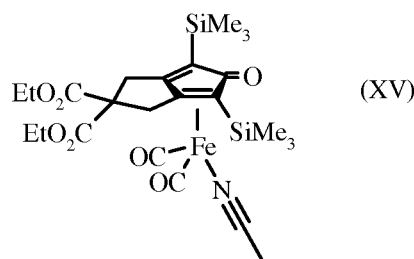
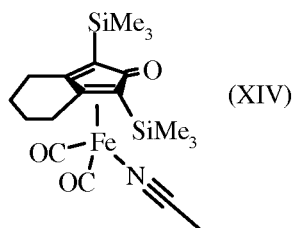
Intr-o altă variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă generală:



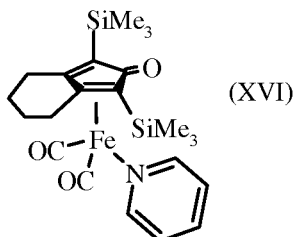
in care R_2 și R_3 reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3...7 atomi de carbon, iar R_1 și R_4 reprezintă de sine stătător:

- 20
- o grupă $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, in care R_5 , R_6 și R_7 reprezintă de sine stătător o grupă alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
 - sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
 - sau o grupă alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional.

25 Catalizatorul cu formula (XIII) folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este, de preferință, selectat din următorii catalizatori:

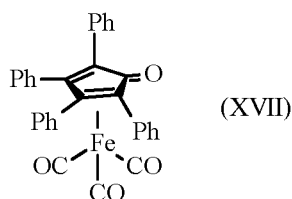


Intr-o altă variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă:



5

Intr-o altă variantă de realizare a invenției, catalizatorul pe bază de fier folosit în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) are următoarea formulă:



10

Cantitatea catalizatorului, folosită în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI), este cuprinsă între 1...10 mol% în raport cu aldehida. Cantitatea *N*-oxidului de trimetilamină, folosită în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI), este cuprinsă între 0...3 echivalente, în raport cu catalizatorul, de preferință între 0,5...1,5 echivalente în raport cu catalizatorul. Presiunea dihidrogenului în reacția de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este cuprinsă, de preferință, între 1...20 bari, mai preferabil între 1...10 bari și mai preferabil între 1...5 bari.

15

Printre solvenții ce pot fi utilizați pentru efectuarea reacției de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) pot fi menționați, fără a se limita la ei, alcoolii, de preferință etanolul, izopropanolul, trifluoretanolul, terț-butanolul sau metanolul, tetrahidrofuranul, acetatul de etil, acetonitrilul și dioxanul. Solventul folosit, de preferință, pentru efectuarea reacției de aminare reductivă a compusului cu formula (V) cu compusul cu formula (VI) este etanolul.

20

Temperatura reacției de aminare reductivă între compusul cu formula (V) și compusul cu formula (VI) este cuprinsă, de preferință, între 25...100°C, mai preferabil între 50...100°C și mai preferabil între 80...100°C.

25

Exemplele prezentate mai jos ilustrează invenția.

Procedurile de purificare cu ajutorul cromatografiei în coloană sunt efectuate pe silicagel 70...230 mesh. Spectrele ¹H RMN au fost înregistrate la 400 MHz. Devierile chimice sunt exprimate în ppm (referință internă: TMS). Următoarele abrevieri au fost folosite pentru a descrie punctele maxime: singlet (s), dublet (d), dublet al dubletelor (dd), triplet (t), cvadruplet (q), multiplet (m).

30

Catalizatorii utilizați în procedeul revendicat pot fi preparați în conformitate cu procedeele descrise în următoarele publicații: *Synlett* **1992**, pag. 1002-1004, *Synlett* **1993**, pag. 924-926 și *Advanced Synthesis and Catalysis* **2012**, 354 (4), pag. 597-601.

35

Procedeul general A pentru prepararea 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

- 5 1 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamină și 1 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)propanal sunt introduși într-o autoclavă curată și uscată din oțel inoxidabil sub atmosferă de argon. Amestecul este degazat prin trei cicluri vacuum/argon și sunt adăugați 2 ml de etanol distilat și degazat. Soluția este amestecată la o temperatură de 85°C timp de o oră.
- 10 Un amestec de 5%mol de complex de fier și 5 %mol de N-oxid de trimetilamină într-un mL de etanol este preparat timp de 30 min într-un tub Schlenk sub atmosferă de argon și apoi este introdus într-o autoclavă. Autoclava este supusă unei presiuni de hidrogen (5 bari), iar amestecul reacției este agitat la o temperatură de 85°C timp de 16 ore, după aceasta autoclava este readusă la temperatura mediului înconjurător și presiunea în ea este micșorată. Amestecul
- 15 reacției este filtrat prin oxid de aluminiu neutru dezactivat (apă 3%), fiind utilizat acetatul de etil în calitate de solvent. Produsul în stare brută este purificat pe silicagel (eluent: pentan/acetat de etil (95/5) cu 0,5% trietilamină) pentru a obține produsul solicitat.

Procedeul general B pentru prepararea 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

- 20 1 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamină și 1 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)propanal sunt introduși într-o autoclavă curată și uscată din oțel inoxidabil sub atmosferă de argon.
- 25 Amestecul este degazat prin trei cicluri vacuum/argon și sunt adăugați 3 mL de etanol distilat și degazat. Soluția este amestecată la o temperatură de 85°C timp de o oră. Complexul de fier (5 %mol) este adăugat sub argon. Apoi autoclava este supusă unei presiuni de hidrogen (5 bari), iar amestecul reacției este agitat la o temperatură de 85°C timp de 16 ore, după aceasta autoclava este readusă la temperatura mediului înconjurător și presiunea în ea este micșorată.
- 30 Amestecul reacției este filtrat prin oxid de aluminiu neutru dezactivat (apă 3%), fiind utilizat acetatul de etil în calitate de solvent. Produsul în stare brută este purificat pe silicagel (eluent: pentan/acetat de etil (95/5) cu 0,5% trietilamină) pentru a obține produsul solicitat.

EXEMPLUL 1

- 35 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-ona este preparată conform procedurii general A în prezența catalizatorului de fier cu formula (IX).

Randament = 61%

- 40 ¹H RMN (CDCl₃): 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).

EXEMPLUL 2

- 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-ona este preparată conform procedurii general A în prezența catalizatorului de fier cu formula (X).

- 45 Randament = 63%

EXEMPLUL 3

- 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-ona este preparată conform procedurii general A în prezența catalizatorului de fier cu formula (XI).

- 50 Randament = 79%

EXEMPLUL 4

- 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-ona este preparată conform procedurii general A în prezența catalizatorului de fier cu formula (XII).

- 55 Randament = 68%

EXEMPLUL 5

- 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-ona este preparată conform procedurii general B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XIV).

Randament = 68%

EXEMPLUL 6

- 5 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-2*H*-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedeului
general B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XV).

Randament = 68%

EXEMPLUL 7

- 10 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-2*H*-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedeului
general B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XVI).

Randament = 59%

EXEMPLUL 8

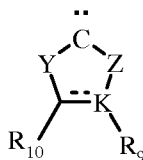
- 15 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-
7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona este preparată conform procedeului
general B în prezența catalizatorului de fier cu formula (XVII).

Randament = 48%

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 0534859 A1 1993.03.31
vezi întregul document
2. EP 1589005 A1 2005.10.26
vezi Revendications
3. Stephen Enthaler. Synthesis of secondary amines by iron-catalyzed reductive amination. ChemCatChem, 2010, vol. 2, pag. 1411-1415, DOI: 10.1002/cctc.201000180, regăsit în Internet la 2014.11.19, url: http://140.123.79.90/~seekwei/thesis-reference/26-1411_ftp.pdf
vezi întregul document.
4. Bhanage B.M. et al Tetr. Lett. 2008, vol. 49, p.965-969
5. Beller M. et al. Chem Asian J., 2011, vol. 6, p.2240-2245

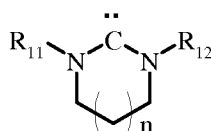
L_1 , L_2 și L_3 reprezintă de sine stătător o grupă carbonilică, nitrilică, izonitrilică, heteroaromatică, fosfin, fosfit, fosfonit, fosforamidă, fosfinit, fosfolan, fosfolen, amină alifatică, amină aromatică, amină heteroaromatică, amină purtătoare de o grupă atrăgătoare de electroni, eterică alifatică, eterică aromatică, eterică heteroaromatică, sulfonică, sulfoxidă sau sulfoximină sau o grupă carben *N*-heterociclică având una din următoarele două formule:



în care Y și Z reprezintă de sine stătător un atom de sulf sau de oxigen sau o grupă NR_8 , în care R_8 reprezintă o grupă alchil substituită opțional sau o grupă aromatică, sau heteroaromatică substituită opțional,

K reprezintă un atom de carbon sau de azot,

R_9 și R_{10} reprezintă de sine stătător un atom de hidrogen, o grupă alchil substituită opțional, o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, un atom de halogen, o grupă eterică alifatică, aromatică sau heteroaromatică, o grupă amină alifatică, aromatică sau heteroaromatică, sau perechea R_9 și R_{10} formează, împreună cu atomii ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3 – 7 atomi de carbon, sau



în care R_{11} și R_{12} reprezintă de sine stătător o grupă alchil substituită opțional sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional, iar n este 1 sau 2;

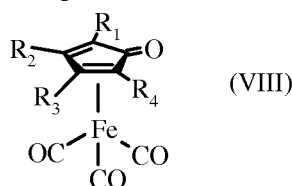
în prezența sau fără *N*-oxid de trimetilamină,

sub presiunea dihidrogenului cuprinsă între 1...20 bari,

intr-un solvent organic sau un amestec de solvenți organici,

la o temperatură cuprinsă între 25...100°C.

2. Procedeu de sinteză conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că catalizatorul pe bază de fier are următoarea formulă generală:

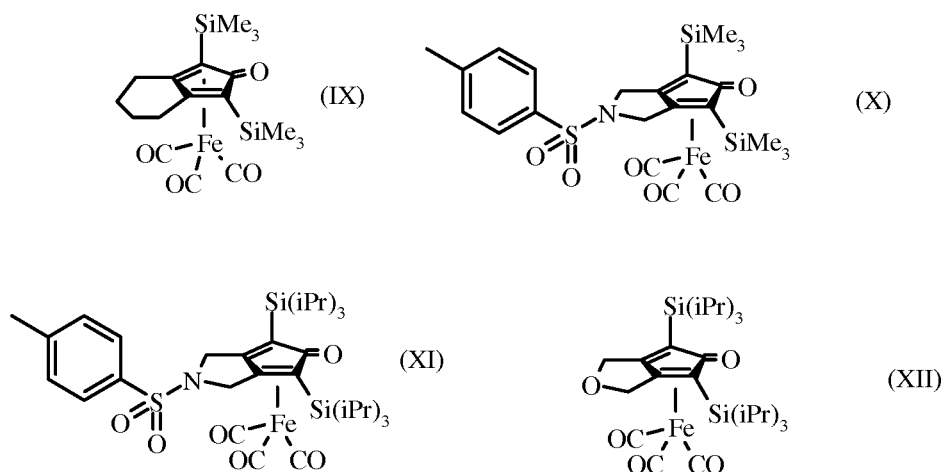


în care R_2 și R_3 reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3 – 7 atomi de carbon,

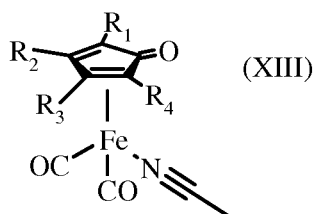
iar R_1 și R_4 reprezintă de sine stătător:

- o grupă $-SiR_5R_6R_7$, în care R_5 , R_6 și R_7 reprezintă de sine stătător o grupă alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă arilă substituită opțional,
- sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
- sau o grupă alchil (C_1 - C_6) liniară sau ramificată, substituită opțional.

3. Procedeu de sinteză conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că catalizatorul pe bază de fier este selectat din:



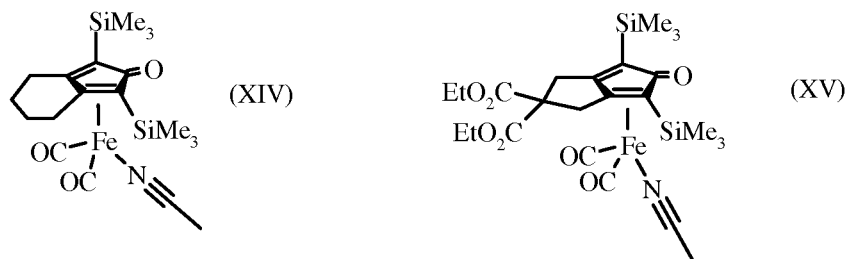
4. Procedeu de sinteză conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că catalizatorul pe bază de fier are următoarea formulă generală:



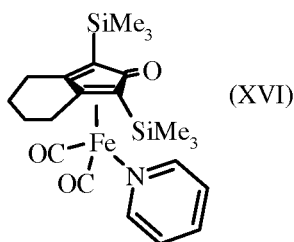
in care R_2 și R_3 reprezintă fiecare un atom de hidrogen sau formează, împreună cu atomii de carbon ce îi poartă, un ciclu sau un heterociclu din 3 – 7 atomi de carbon, iar R_1 și R_4 reprezintă de sine stătător:

- o grupă $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, în care R_5 , R_6 și R_7 reprezintă de sine stătător o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniară sau ramificată, substituită opțional, sau o grupă aromatică, sau heteroaromatică substituită opțional,
- sau o grupă aromatică sau heteroaromatică substituită opțional,
- sau o grupă alchil ($\text{C}_1\text{-C}_6$) liniară sau ramificată, substituită opțional.

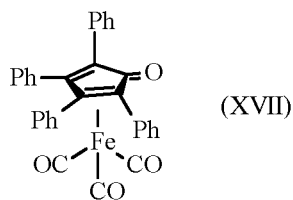
5. Procedeu de sinteză conform revendicării 4, caracterizat prin aceea că catalizatorul pe bază de fier este selectat din:



6. Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că catalizatorul pe bază de fier are următoarea formulă:



7. Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că catalizatorul pe bază de fier are următoarea formulă:



8. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 - 7, caracterizat prin aceea că cantitatea catalizatorului, folosită în reacția de aminare reductivă, este cuprinsă între 1...10 % mol în raport cu aldehida.

9. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 - 8, caracterizat prin aceea că cantitatea *N*-oxidului de trimetilamină, folosită în reacția de aminare reductivă, este cuprinsă între 0...3 echivalente în raport cu catalizatorul.

10. Procedeu de sinteză conform revendicării 9, caracterizat prin aceea că cantitatea *N*-oxidului de trimetilamină, folosită în reacția de aminare reductivă, este cuprinsă între 0,5...1,5 echivalente în raport cu catalizatorul.

11. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 – 10, caracterizat prin aceea că presiunea dihidrogenului în reacția de aminare reductivă este cuprinsă între 1...10 bari.

12. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 – 11, caracterizat prin aceea că solventul în reacția de aminare reductivă este un alcool.

13. Procedeu de sinteză conform revendicării 12, caracterizat prin aceea că solventul în reacția de aminare reductivă este etanol.

14. Procedeu de sinteză conform uneia din revendicările 1 – 13, caracterizat prin aceea că temperatura reacției de aminare reductivă este cuprinsă între 50...100°C.

Șef adjunct Direcție Brevete :

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

GROSU Petru

Examinator:

JOVMIR Tudor

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2012 0094 (32) Data de prioritate recunoscută: 2011.12.20 (22) Data depozit: 2012.10.31 Raport de documentare internațională: No (71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (54) Titlul: Procedeu nou de sinteză a ivabradinei și a sărurilor de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07C 209/26</i> (2006.01) <i>C07C 211/11</i> (2006.01) <i>C07D 223/16</i> (2006.01) <i>B01J 31/12</i> (2006.01) <i>C07C 13/44</i> (2006.01) <i>B01J 31/20</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, concepte, ecuații de căutare reprezentative, după caz). Dacă nu este specificat – termenii se referă la Titlu sau Rezumat		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; <u>trunchiere automată stanga/dreapta</u>): ivabradin AND aminare ; Espacenet (Worldwide): reductive AND amination AND iron AND catal* ; “reductive amination” AND (iron OR Fe OR metal*) ; hydroamination AND (iron OR Fe OR metal*) ; (hydroamination OR amination) AND Applicant/ Servier ; full-text (WO or EP): hydroamination AND iron ; “reductive amination” AND iron ; PatentScope: EN_CL: iron AND EN_CL: catal* AND EN_CL: reductive AND EN_CL: hydrogen AND EN_CL: (carbonyl* OR aldehyde*) ; EA, CIS (Eapatis): ивабрадин ; «восстановительное аминирование» ; катали* ; железа; PatBase (Minesoft) – similarity search (on claims 1 in english) ; CL= « reductive amination» OR hydroamination ; CL=«hydrogenation alkylation (complex* OR iron) ; CL= (« reductive amination» OR hydroamination) AND (metal* OR catal*) ; DSC= (« reductive amination» OR hydroamination) AND (metal* OR catal*) ;		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
Google Scholar ; Google Advanced search «reductive amination» AND (aldehyde* OR carbonyl*) AND iron AND catal*		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
D, A	EP 0534859 A1 1993.03.31 vezi intregul document	1-15

D, C, Y	EP 1589005 A1 2005-10-26 vezi Revendications	1, 9-15
Y	EP 2202225 A1 2010-06-30 vezi Revendications	1, 9-15
Y	WO 9954337 A1 1999-10-28 v. Claims 7-10, 19, 49	1, 9-15
Y	WO 0020377 A1 2000-04-13 v. Description pag.14, row 17, 25; pag. 18 row 18; Claims 22, 32, 53, 58	1, 9-15
Y	EP 1595888 A1 2005-11-16 vezi Description paragraph /015/; Claims 6, 7, 8	1, 9-15
Y	Stephen Enthaler. Synthesis of secondary amines by iron-catalyzed reductive amination. ChemCatChem, 2010, vol. 2, pag. 1411-1415, DOI: 10.1002/cctc.201000180, regăsit în Internet la 2014.11.19, url: http://140.123.79.90/~seekwei/thesis-reference/26-1411ftp.pdf vezi intregul documentul	1, 9-15
(D), Y	Hiroshi Nakazawa and Masumi Itazaki. "Fe-H Complexes in Catalysis". In Topp. Organomet. Chem. (2011), 33: 27-81, (Iron Catalysis: Fundamentals and Applications, volume editors B.Plietker and M. Beller. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011). DOI: 10.1007/978-3-642-14670-1_2 regăsit în Internet la 2014.11.21, url ("Download sample page 1"): www.springer.com/.../9783642146695-cl.pdf Vezi pag. 59, referința /144/ și Schema 42	1, 9-15

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2014.11.21

Examinator JOVMIR Tudor