

71000245

IPARI ELJÁRÁS IVABRADIN SÓK ELŐÁLLÍTÁSÁRA



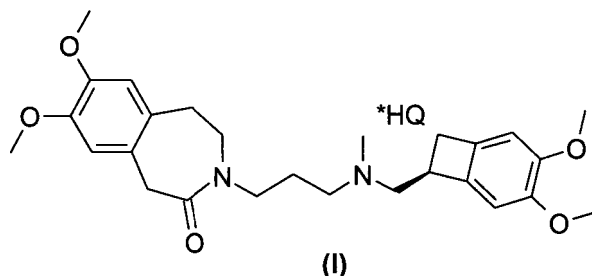
KIVONAT

A1

A bejelentés

Eljárás az (I) képletű Ivabradin sók

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDANY



kémiai nevén: 3-{3-[[^(S)-(3,4-dimethoxy-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-^{vo. etkil}amino]-propil]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on} sók előállítására a (II) képletű 3-(2-bróm-4,5-dimethoxy-fenil)-propionitrilből kiindulva, valamint az eljárás új intermediejeire

A bejelentés tárgya

✓ Továbbá az Ivabradin (I) salétromsavval (I, HQ=HNO₃), hidrogénbromiddal (I, HQ=HBr), hidrogénjodiddal (I, HQ=HI), oxálsavval (I, HQ=(COOH)₂) és perklórsavval (I, HQ=HClO₄) alkotott sóinak bizonyos kristályos módosulatai.

SLI

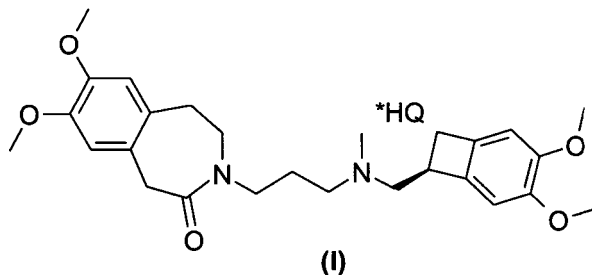
jellemző neve: (I) / kivonat

Ipari eljárás Ivabradin sók előállítására

A találmány tárgya

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű Ivabradin sók

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**



kémiai nevén: 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on sók előállítására a (II) képletű 3-(2-brom-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilből kiindulva, valamint az eljárás új intermedierei.

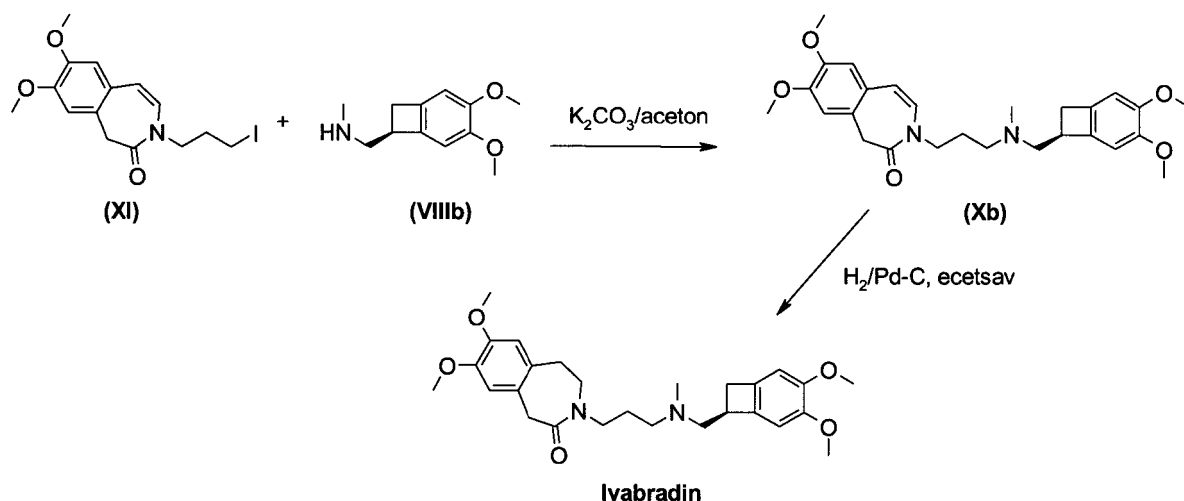
A találmány további tárgya az Ivabradin (I) salétromsavval (I, HQ=HNO₃), hidrogénbromiddal (I, HQ=HBr), hidrogénjodiddal (I, HQ=HI), oxálsavval (I, HQ=(COOH)₂) és perklórsavval (I, HQ=HClO₄) alkotott sóinak bizonyos kristályos módosulatai.

A találmány háttere

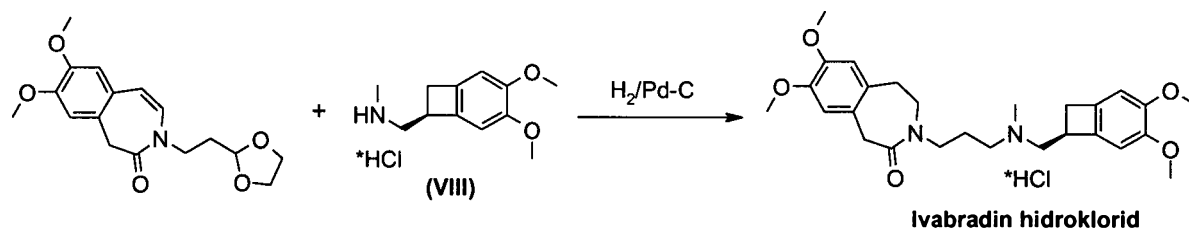
Az (I) képletű Ivabradin a szív szinuszcsozó I_f-ioncsatornáját szelektíven gátolja, így a szívfrekvencia csökkentését – lényeges mellékhatás nélkül – szelektív módon éri el. Az Ivabradin alternatív szer a stabil angina pectoris kezelésére béta-receptor-blokkolóval szembeni intolerancia vagy kontraindikáció esetén.

Az (I) képletű Ivabradin és izomer vegyületeinek szintézisét először Servier EP 534859 számú szabadalma írta le, amely a később publikált előállítások alapjául szolgált.

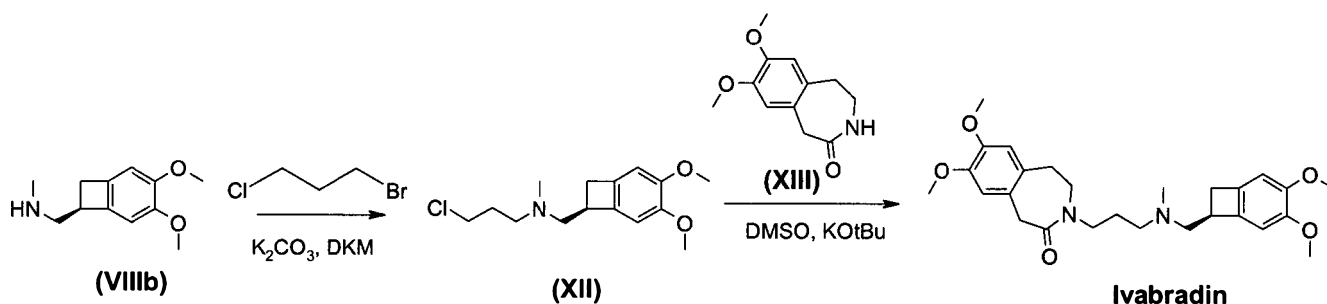
Eljárásuk szerint az Ivabradint két építőkö, a (XI) képletű jópropil-benzazepinon származék és a (VIIIb) képletű ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin kapcsolásával, majd a kapott (Xb) képletű, a továbbiakban: dehidro-Ivabradin katalitikus hidrogénezésével állították elő. A (XI) képletű reaktív jópropil-benzazepinon származékot az ismert (pl. US4490369) 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánból külön kémiai lépésben nátrium-jodiddal készítik, kristályos formában izolálják.



Servier US 7176197B2 szabadalmában az (I) képletű Ivabradin előállítás egyik kulcs intermediere szintén a (VIII) képletű amin hidroklorid. E szerint az (I) képletű Ivabradint egy lépésben, hidrogén és Pd/C katalizátor jelenlétében a (VIII) vegyületből egy gyűrűs acetállal, pl. 3-(2-[1,3]-dioxolán-2-il-etil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onnal történő redukív alkilezéssel és a dihydrobenzazepinon tetrahydrobenzazepinonná telítésével állítják elő.



Cadila WO 2008065681 szabadalmi bejelentése az (I) képletű Ivabradin szintézisére kidolgozott alternatív módszerről számol be. Az eljárás kulcs intermediere itt is a (VIIIb) képletű metilaminometil-ciklobután származék, amelyet 1-brom-3-klór-propánnal a (XII) tercier aminná alakítanak, majd a kapott klór-propil-metil-amin származékkal alkilezik a (XIII) laktám káliumsóját. A (XII) klórpropilezett tercier amin az alkilezés körülményei között intramolekuláris reakcióval azetidín-gyűrűt eredményezhet, (pl. US4490369) ami a termelés csökkenéséhez vezet.

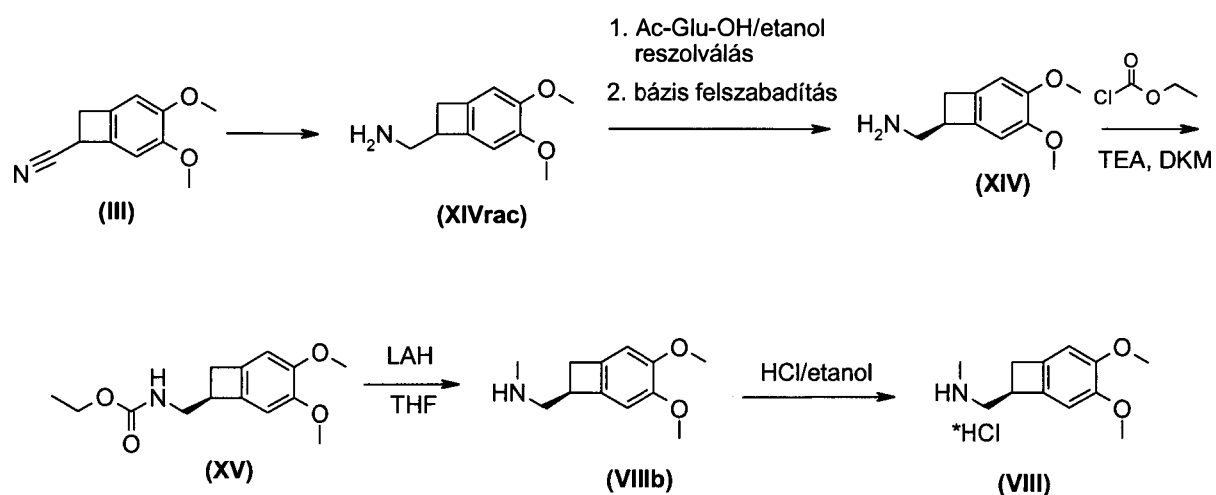




A fent említett eljárások mindegyikének közös kulcs intermediere az enantiomer tiszta, **(VIIIb)** képletű ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin.

E vegyület enantiomer tiszta formában történő előállítása először az EP 534859 szabadalomban szerepel. E szerint a **(VIIIb)** vegyületet a megfelelő racemátból d-kámforszulfonsavval történő rezolválással állítják elő. A kámforszulfonsavas só többszöri átkristályosítással tisztítják 99% ee tisztaság eléréséig. Termelési adatot nem közölnek, azonban saját kísérleteink szerint két átkristályosítás után az *S/R* enantiomerek aránya mindössze 84/16, a termelés pedig szerény 40%.

A szerény termelés és a rezolválás hatékonyságának növelése érdekében Servier a WO 2005123659 szabadalmi bejelentésben javított eljárást közöl a enantiomer tiszta **(VIII)** metilaminometil-benzociklobután származék előállítására.

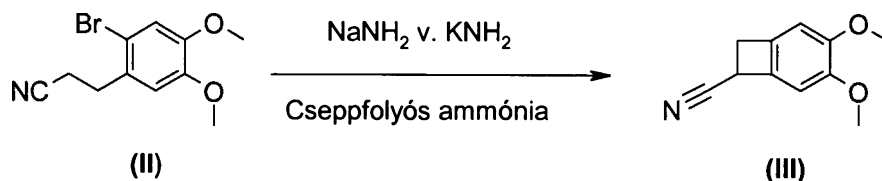


A **(XIVrac)** racém aminometil-benzociklobután származékot a **(III)** képletű nitrilből állítják elő redukcióval. A racém aminból N-acetil-L-glutaminsavval (Ac-Glu-OH) leválasztják a diasztereomer só, és azt átkristályosítással tisztítják. Az enantiomer tiszta **(XIV)** vegyületből a **(XV)** közti terméket etil-klór-formiáttal történő acilezéssel készítik, és az így kapott **(XV)** uretánt lítium-alumínium-hidriddel (LAH) redukálják. A rezolválás termelését így sikerült kb. 35-40%-ra javítani, a felhasznált rezolválószer olcsóbb, mint a d-kámforszulfonsav, azonban a racém **(XI)** vegyület több mint 60%-át így is elveszítik a rezolválás során, hiszen az (*R*)-aminometil-benzociklobután nem visszaforgatható.

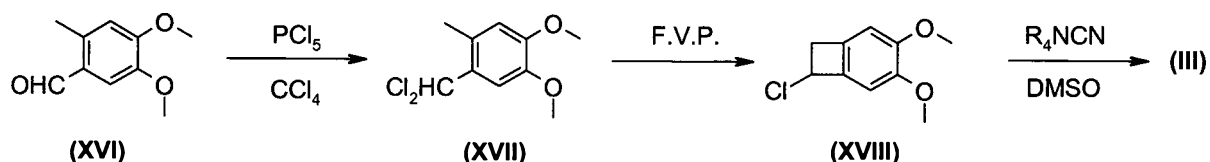
Az Ivabradin előállítás kulcs intermedierét a **(VIIIb)** képletű ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin ill. annak sóit a fentiekben ismertetett módon, jellemzően a **(III)** jelű karbonitrilből kiinduló szintézisekkel állítják elő. A **(III)** nitril előállítását több úton is megvalósították. Egyik jellemző reakcióút kiindulási anyaga a 3-(2-bróm-4,5-dimetoxifenil)-propionitril, amelyből feltételezett arin intermedieren keresztül zárják a ciklobután gyűrűt (pl.: US4618683). A gyűrűzáráshoz tűzveszélyes és fokozottan



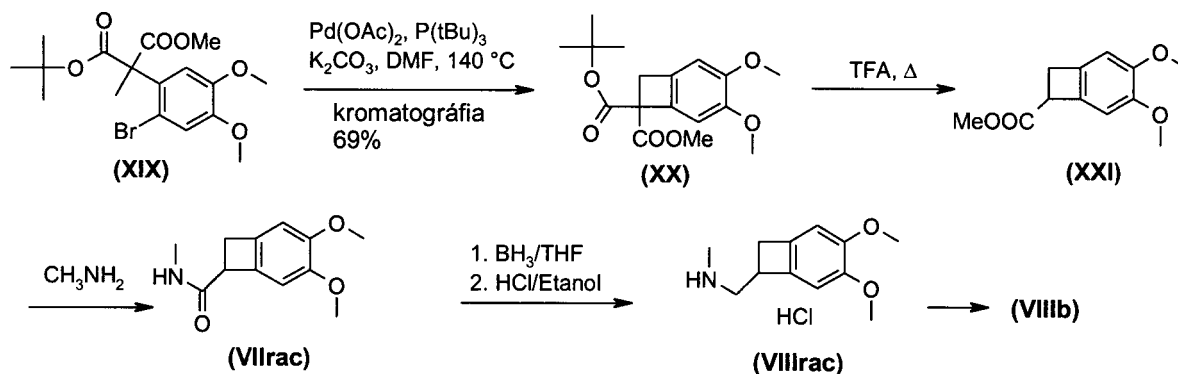
vízérzékeny alkálifém-amidot (pl. nátrium-, illetve káliumamidot) használnak cseppfolyós ammóniában alacsony hőmérsékleten (általában az ammónia forráspontján, $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on).



A Tetrahedron Letters, Vol.23, No.36, 3669-3672, 1982 publikációban a 2-metilbenzilkloridok flash vákuum pirolízisét (F.V.P.) tanulmányozták. Példáik között szerepel a (III) nitril előállítás is. Eljárásukban a 2-metil-4,5-dimetoxibenzaldehydet (XVI) az igen korrozív foszforpentakloriddal a (XVII) benzilidén-dikloriddá alakították, amit alacsony nyomáson (0,1 mbar), magas hőmérsékleten ($500\text{ }^{\circ}\text{C}$ felett) pirolizálva jutottak a (XVIII) klór-dimetoxibenzociklobutánhoz 60 %-os termeléssel. A klóratomot tetraalkil-ammonium-cianiddal (R_4NCN) cserélték cianocsoportra 38 %-os termeléssel, előállítva ezzel a (III) kulcs intermediert.



Servier a US 20100016580A1 bejelentésében a benzociklobután-származékok előállítását írja le. Eljárásukban megfelelő brómfenil-malonészter-származékot (XIX) ciklizáltak palládium-katalízissel, 69% termeléssel (XX) diészterré. A (XX) diésztert kromatográfias tisztítás után trifluoecetsavval részlegesen hidrolizálták, és a hidrolízis körülményei között dekarboxilezték (XXI) dimetoxibenzociklobutánsav-észterre. Az észtert metilamin vizes oldatával alakították (VIIrac) amiddá. A (VIIrac) amidot borán/THF komplexszel redukálták, majd a szekunder amint (VIIIrac) sósavas sóként izoláltak. A nyert szekunder amint kámforszulfonsavas rezolválással alakították tovább az enantiomer tiszta (VIIIb) aminná.



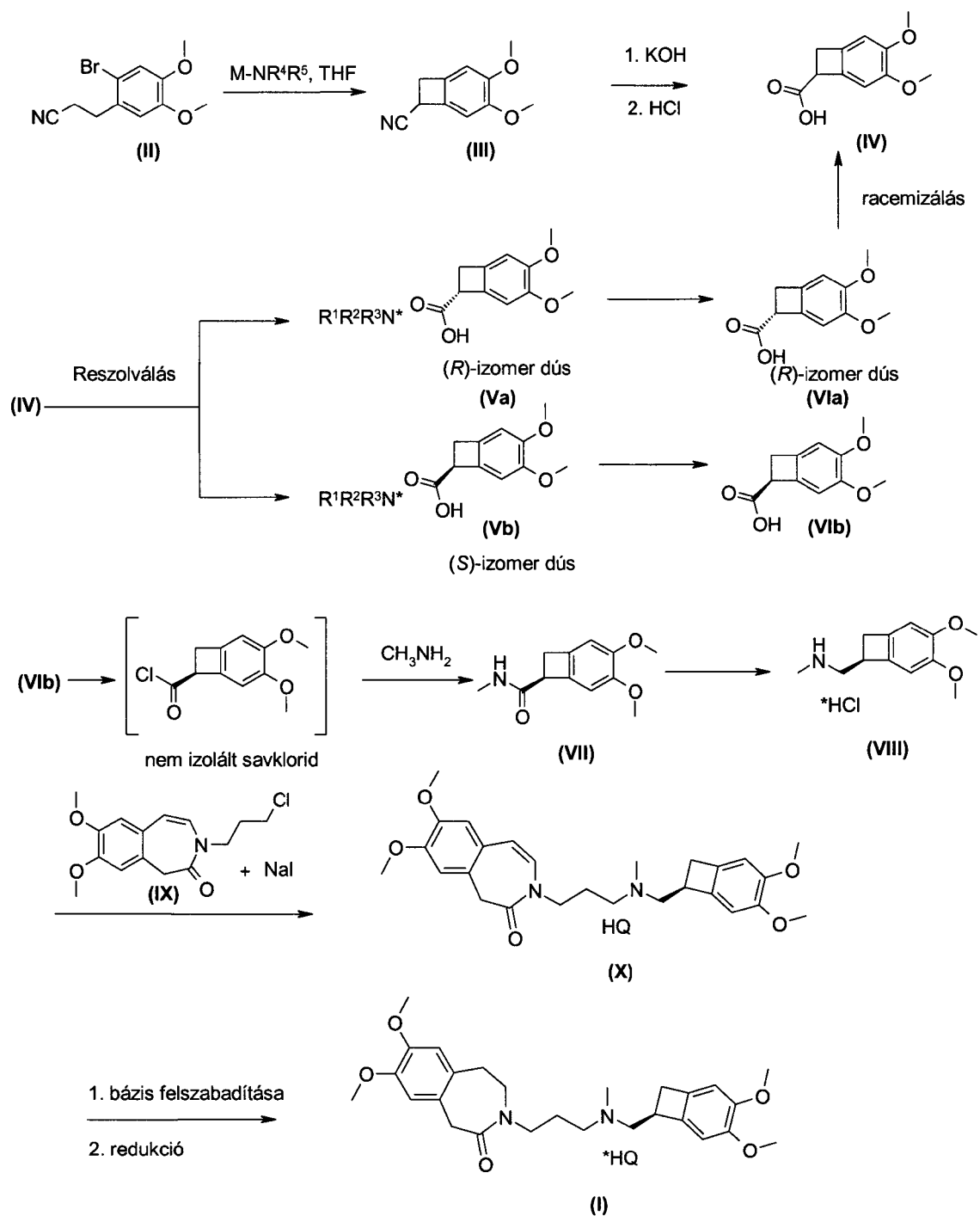


Az Ivabradin bázisnak csak kevés szervetlen vagy szerves savval képzett sója (I) ismert. Ilyen a Servier EP 534859 szabadalmában is szereplő hidroklorid só, amelynek később számos polimorf módosulatára, illetve hidrát formájára vonatkozó szabadalmi bejelentést tettek közzé (WO 2005/110993, WO 2006/092491, WO 2006/092492, WO 2006/092493, WO 2006/092494, WO 2007/042656, WO 2007/042657).

Az Ivabradin HCl tehát legalább egy stabil anhidrát, valamint három különböző sztöchiometriájú hidrát és ugyanannyi metastabil dehidratált hidrát formájában létezik. Az Ivabradin hidrokloridon kívül, a bázisnak további két sója ismert, mégpedig a hidrobromiddal (WO 2009/124940) és az oxálsavval alkotott sója (WO 2008/146308).

A találmány rövid ismertetése

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű Ivabradin sók előállítására a (II) képletű 3-(2-bróm-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitril $M-NR^4R^5$ képletű alkáli-alkilamiddal (amely általános képletben R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, C_1-C_4 egyenes láncú, vagy elágazó láncú alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, vagy R^4 és R^5 együttesen C_4-C_6 alkilidencsoport, amely a nitrogénatommal együtt gyűrűs telített nitrogén-heterociklust, M alkálifémet jelöl) történő ciklizálásával, a keletkező (III) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitril lúgos hidrolízisével, a keletkező (IV) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav alkalmas $R^1R^2R^3N^*$ királis bázissal történő rezolválásával, (amely általános képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, királis vagy akirális C_1-C_4 alkilcsoport, helyettesített királis vagy akirális alkilcsoport, királis vagy akirális arilalkilcsoport, illetve $R^1R^2R^3N$ királis bázis jelenthet természetes eredetű alkaloidot, illetve azoknak származékait) majd a keletkező (Vb) általános képletű kristályos diasztereomer sóból vagy az (Va) só szűrletéből felszabadított és kívánt esetben átkristályosítással vagy szelektív kicsapással tisztított (VIb) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav savkloriddá alakítása után metilammal történő reagáltatásával, és a keletkező (VII) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-metilamid redukciójával, ezt követően a keletkező (VIII) képletű ((S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridnak a (IX) képletű 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnal való reakciójával, és a keletkező (X) képletű 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on savaddíciós sóból a bázis felszabadítása utáni hidrogénezéssel az alábbi reakcióséma szerint:



A találmány tárgya továbbá az (Va és Vb) képletű (R)- és (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav $R^1R^2R^3N^*$ királis aminokkal (amely általános képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, királis vagy akirális C_1 - C_4 alkilcsoport, helyettesített királis vagy akirális alkilcsoport, királis vagy akirális arilalkilcsoport, illetve $R^1R^2R^3N$ királis bázis jelenthet természetes eredetű alkaloidot és keverékeit, illetve azoknak származékait és a származékok keverékeit) alkotott sói, a (Vb) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav, a (VII) képletű (S)-3,4-



dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-metilamid és a (X) képletű 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetyl)-metil-amino]-propil]}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on savaddíciós sói, mint az Ivabradin sók (I) előállításának új kulcsintermedierei.

A találmány tárgya továbbá a (IV) jelű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav előállítása az (R)-izomerben dúsított (VIa)-(VIb) (R)- és (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav elegy racemizálásával.

A találmány további tárgya az Ivabradin (I) salétromsavval (I, HQ=HNO₃), hidrogénbromiddal (I, HQ=HBr), hidrogénjodiddal (I, HQ=HI), oxálsavval (I, HQ=(COOH)₂) és perklórsavval (I, HQ=HClO₄) alkotott sóinak bizonyos kristályos módosulatai.

A találmány részletes ismertetése

A közzétett eljárások hátrányainak kiküszöbölésére célul tűztük ki a nagy tisztaságú (I) képletű Ivabradin sók előállítására szolgáló, új intermediereken és kémiai eljárásokon alapuló, ipari méretben alkalmazható, biztonságos eljárás kidolgozását, valamint az (I) képletű Ivabradin új sóinak előállítását.

Eljárásunkban a ciklobután gyűrű kialakítására új típusú gyűrűzárási reakciót alkalmazunk, elkerülve ezzel az extrém reakciókörülmények és a különösen veszélyes, ill. mérgező anyagok használatát.

Kísérleteink során, meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a (II) 3-(2-bróm-4,5-dimetoxifenil)-propionitril fémorganikus reagenssel (előnyösen valamely primer vagy szekunder amin alkálisójával), iparilag biztonságosan megvalósítható körülmények között jó termeléssel szolgáltatja a (III) ciklobután-karbonitrilt.

Továbbá meglepő módon azt is tapasztaltuk, hogy az irodalomban ismert (pl.: US4618683) racém 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavból (IV) számos királis bázissal <80% de tisztaságú (R)- vagy (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav só kristályosítható ki. Az (S)-izomert tartalmazó leválasztott sóból tisztítás nélkül egyszerű kristályosítás után kiváló kémiai és optikai tisztaságú formában tudunk (Vb) jelű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav sót előállítani és ebből a savat felszabadítva az (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavhoz (VIb) jutunk. Amennyiben az (S)-karbonsav (VIb) enantiomer a sóképzés szűrletében dúsul fel, akkor a szűrletből izolált (VIb>VIa) izomerkeverékből átkristályosítással vagy a keverék



alkálisójának vizes oldatából szelektív kicsapással tudjuk kinyerni a (VIb) enantiomert. A (VIa) (*R*)-karbonsaban dús (VIa-VIb) elegyet lúgos kezeléssel racemizáljuk, majd savanyítás után a kapott (IV) savat újra reszolváljuk.

Továbbá, a (VIb) karbonsavból képzett (VII) (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-*N*-metilamid egyszerű átkristályosítással könnyen megtisztítható enantiomer szennyezőjétől, és ezzel >99,8% ee enantiomer tisztaságú (VII) képletű (*S*)-metilamid állítható elő. Az enantiomer tiszta (VII) amid redukciójával a tiszta (VIII) metilaminometil-hidroklorid vegyületet kiváló termeléssel, racemizációtól mentesen sikerült előállítani. Felhasználásával az (I) képletű Ivabradint, illetve sóit ipari méretben, kevés szintetikus lépésen alapuló, gazdaságos eljárással tudjuk előállítani.

Egy gyógyászatilag hatásos vegyület új sóinak, illetve azok új szilárd formáinak (polimorf módosulatok, hidrátok és egyéb szolvátok) felfedezése új lehetőségeket nyújt a vegyület jellemzőinek javítására. Jobb oldódási tulajdonságokat és/vagy nagyobb kémiai stabilitást kölcsönözhet a hatóanyagnak, ami kedvezően befolyásolja annak gyógyászati készítményben való felhasználhatóságát. Továbbá bővíti a vegyületek gyógyszer-technológiai szakember által kifejleszthető gyógyszer-technológiai repertoárját, így például lehetőség nyílik a gyógyszer farmakológiai dózisformájának egy célzott hatóanyag leadási profillal vagy egyéb kívánt jellemvonásokkal való kibővítésére. Egy só, illetve annak új szilárd formája előnyös lehet technológiai szempontokból, így az anyag folyási és szűrési tulajdonságai szempontjából is.

Az Ivabradin szobahőmérsékleten áttetsző mézszerű, viszkózus anyag. Mint ilyen, kémiai tisztítása és technológiai felhasználása roppant nehézkes. Szakember számára közismert, hogy ilyen típusú anyagok esetében a sóképzés megoldást jelenthet. Általa új energetikai viszonyok jönnek létre a szerkezetben, melyek jóval magasabb olvadáspontú, stabil kristályos anyag képződését eredményezik, amely már alkalmas a gyógyszer-technológiai felhasználásra.

Az irodalom, mint arra fentebb hivatkoztunk, az Ivabradin bázisnak csak három savval (konkrétan a hidrogén-kloriddal, a hidrogén-bromiddal és az oxálsavval) alkotott sóit említi.

Az Ivabradin, mint gyógyászatilag hatásos vegyület új sóinak előállítása új lehetőségeket nyújt a vegyület jellemzőinek javítására. Az új sók eltérő, adott esetben jobb, oldódási tulajdonságokkal rendelkezhetnek, melyek tényleges előnye csak adott technológiai felhasználásuk során válik nyilvánvalóvá. Az új sók nagyobb kémiai stabilitást mutathatnak, ami mindenképpen hatékonyabb felhasználásukat teszi lehetővé gyógyászati



készítmény alapanyagául. A hatóanyag adott só formájának természetétől függ, s előre nem jelezhető, hogy milyen segédanyagokkal milyen mértékű kompatibilitást mutat. Új sók ismerete révén jelentősen bővül azon lehetőségek köre, melyeket a gyógyszer technológiai szakember alkalmazni tud, hogy a hatóanyagból alkalmas készítményt formuláljon. Hasonlóan új lehetőségeket, és ezáltal gyakorlati előnyöket jelent az adott sók különböző szilárd formáinak (polimorf módosulat, hidrát és egyéb szolvát formák, illetve amorf forma) ismerete. Egyes anyagok polimorf módosulatai adott esetben olyannyira eltérő technológiai tulajdonságokat mutatnak, mind azok előállítására, mind technológiai felhasználásuk tekintetében, mintha különböző vegyületek szilárd formái lennének. Ennek következtében nem előre jelezhető, hogy melyik szilárd forma milyen előnyös tulajdonságokkal fog majd rendelkezni.

Annak alapján, hogy az Ivabradin viszonylag erős bázis, a szerves kémiában jártas preparatív szakember logikusan feltételezné, hogy könnyen képez sókat a szerves és szervetlen savakkal. Kiterjedt kísérleteink azonban megállapították, hogy a keletkezett termék a legtöbb só esetében amorf, és a legkülönbözőbb eljárások alkalmazásával sem kristályosítható. Kétségtelenül ennek is következménye, hogy az irodalom a csak már említett három kristályos sót említi.

Mindezek után meglepően tapasztaltuk, hogy bizonyos Ivabradin sók mégis hajlamosak kristályosodni. Ezen sók közé tartozik természetesen az Ivabradin HBr és Ivabradin oxalát is, ezen sók esetében viszont meglepően tapasztaltuk, hogy polimorfiát mutatnak, s számos szilárd formájuk közül csak egyesek rendelkeznek gyógyszerhatóanyagtól elvárt mértékű fizikai-kémiai stabilitással.

Az Ivabradin HBr amorf és hidrát formája ismert a WO2009 124940 szabadalmi bejelentésből. A bejelentés eljárásait reprodukálva, majd a kristályok részletes szilárdfázisú analitikai vizsgálata révén megállapítottuk, hogy a leírt kristály az Ivabradin HBr monohidrát formája. Ugyanakkor meglepő módon tapasztaltuk, hogy amennyiben vízmentes közegben kristályosítjuk át az anyagot, egy új anhidrát módosulatot kapunk. Ezen új anhidrát forma fizikai-kémiai tulajdonságai eltérnek a WO2009 124940 bejelentés hidrát formájáétól, nagyobb vízdékonysága előnyös lehet különféle gyógyszer technológiai folyamatokban.

Az Ivabradin oxalát egy kristályos formája a WO2008 146308 szabadalmi bejelentésből ismert. Kiterjedt kristályosítási kísérletsorozatunkban megállapítottuk, hogy nevezett kristályforma gyakorlatilag csak acetonnitril oldatból izolálható. Ugyanakkor meglepően tapasztaltuk, hogy vizes közegből az Ivabradin oxalát új kristálymódosulata

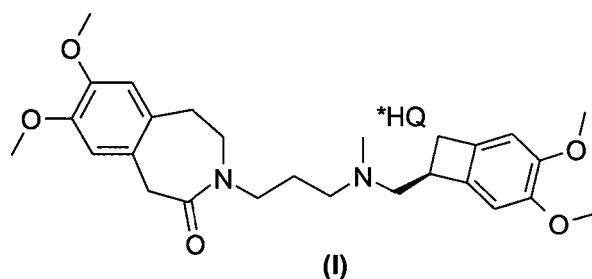
állítható elő. Ezen forma jobb kristályosodási tulajdonságokkal rendelkezik, valamint a levegő nedvességtartalmával szemben stabilabb szerkezet.

Az Ivabradin salétromsavas, perklórsavas és hidrogénjodidos sójának kristályos formái korábban nem voltak ismertek.

Az általunk felfedezett és jelen bejelentés tárgyát képező Ivabradin sók magas olvadásponttal rendelkező, stabil kristályos vegyületek. Összehasonlításképpen az Ivabradin HCl gamma módosulatának, amely a kereskedelmi forgalomban kapható Procoralan tablettában található, olvadáspontja 110-130 °C. Ezzel szemben a jelen bejelentés tárgyát képező Ivabradin HNO₃ só I-es és II-es módosulatának olvadáspontja rendre 173 és 169 °C, az Ivabradin HBr só olvadáspontja 185 °C, a perklorát sóé 185 °C, a HI sóé pedig 202 °C. Jóllehet az Ivabradin HCl-nak létezik egy ún. alfa módosulata is, melyet jóval magasabb (kb. 195 °C) olvadáspont jellemez, ez a szilárd forma higroszkópos, s 60 %-nál magasabb relatív páratartalomra elfolyósodik, majd egy másik szilárd formává kristályosodik. Az általunk felfedezett és jelen bejelentés tárgyát képező Ivabradin sók nem higroszkóposak, 80 %-os relatív páratartalomra sem változtatják meg kristályszerkezetüket. Az oxalát só relatív előnye lehet különféle technológiai folyamatokban a többi sóénál jelentősen nagyobb oldhatósága vizes közegben.

Tehát a bejelentés tárgyát képező (I) képletű Ivabradin nitrát, hidrobromid, hidrojodid, oxalát és perklorát olyan új, stabil kristályos anyagok, melyek előnyösen alkalmazhatók a méretnövelhető, hatékony és környezetkímélő technológiával történő előállításra, valamint a gyógyászati célokra történő alkalmazást megvalósító készítmények formulálására.

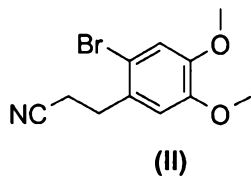
Találmányunk tehát eljárás az (I) képletű Ivabradin sók



kémiai nevén: 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil]-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-2-on sók (nitrát, oxalát, bromid, jodid, perklorát) előállítására olyan módon, hogy

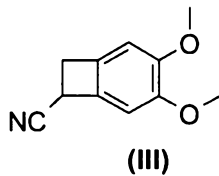


a) A (II) képletű 3-(2-bróm-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilt



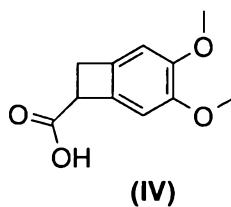
az irodalomból eddig nem ismert módon, R^4R^5N-M képletű alkáli-alkilamiddal - (amely általános képletben R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, C_1-C_4 egyenes láncú, vagy elágazó láncú alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, vagy R^4 és R^5 együttesen C_4-C_6 alkilidencsoport, amely a nitrogénatommal együtt gyűrűs telített nitrogén-heterociklust, M alkálifémet jelöl) - kiváló termeléssel ciklizáljuk, majd

b) a kapott (III) képletű

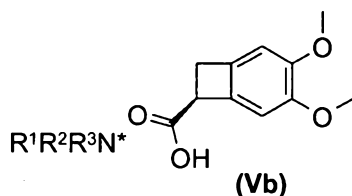


3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt hidrolizáljuk,

c) a kapott (IV) képletű,



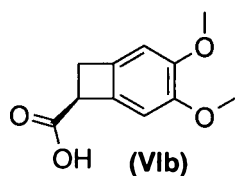
3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat alkalmas $R^1R^2R^3N$ általános képlettel jellemzett királis bázissal rezolváljuk, amely általános képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, királis vagy akirális C_1-C_4 alkilcsoport, helyettesített királis vagy akirális alkilcsoport, királis vagy akirális arilalkilcsoport, illetve $R^1R^2R^3N$ királis bázis jelenthet természetes eredetű alkaloidot és keverékeiket, illetve azoknak származékait, és a származékok keverékeit, és az így nyert (Vb) képletű





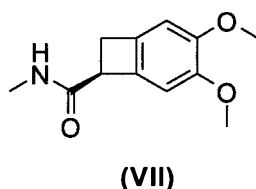
kristályos diasztereomer sóból a **(VIb)** karbonsavat felszabadítjuk, vagy ha **(Va)** diasztereomer só kristályosodik, akkor **(VIb)** karbonsav enantiomert a sóképzés szűrletéből nyerjük ki, majd

d) az izolálással, vagy izolálás nélkül kinyert **(VIb)** képletű

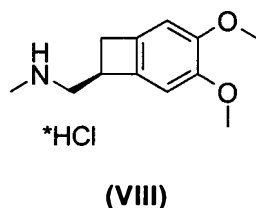


(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavból *in situ* savkloridot képezünk, és a nem izolált savkloridot metilamminnal reagáltatjuk,

e) az így előállított **(VII)** képletű

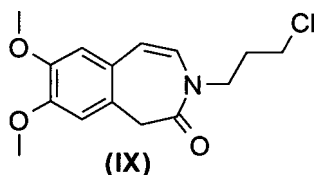


(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-metilamidot redukáljuk, és sóképzéssel a megfelelő **(VIII)** képletű

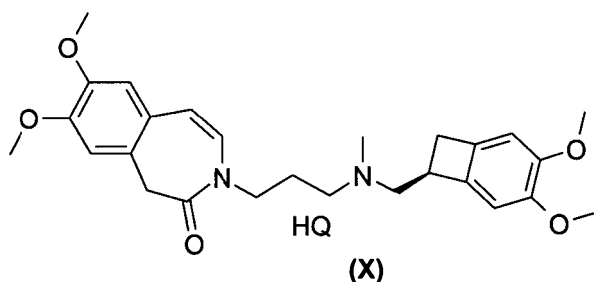


((S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot izoláljuk,

f) a **(VIII)** képletű amin hidrokloridot a **(IX)** képletű



1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnal reagáltatjuk, majd a kapott **(X)** képletű



3- $\{3-[[[(S)-3,4\text{-dimetoxi-biciklo}[4.2.0]\text{okta-1,3,5-triën-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8\text{-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ont}$ HQ általános képlettel jellemzett savaddíciós só, előnyösen oxalát só vagy nitrát só formájában izoláljuk, és kristályosítással tisztítjuk,

- g) a **(X)** képletű 3- $\{3-[[[(S)-3,4\text{-dimetoxi-biciklo}[4.2.0]\text{okta-1,3,5-triën-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8\text{-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on}$ sóból a bázist felszabadítjuk, és savas közegben történő hidrogénezéssel, majd az azt követő sóképzéssel állítjuk elő az **(I)** képletű Ivabradin sót (ahol HQ lehet hidrogénklorid, hidrogénbromid, hidrogénjodid, oxálsav, salétromsav, perklórsav)
- h) melyet, szükség esetén, megfelelő körülmények között átkristályosítunk, hogy a só kívánt stabil kristályos formáját kapjuk.

Az a) lépés szerinti alkáli-alkilamid reagens előnyösen lítiumdiizopropil-amid.

A találmány egyik előnyös megvalósítási módjában a rezolválást cinkoninnal végezzük, és a rezolválás anyalúgijából az *(R)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0.]okta-1,3,5-triën-7-karbonsavat **(VIa)** visszanyerjük, majd racemizálás után újra rezolváljuk.

A racém **(IV)** savhoz előnyösen 0,2 – 1,2 ekvivalens mennyiségű $R^1R^2R^3N$ királis bázist adunk.

A legelőnyösebb megvalósítási mód esetén a reakcióhoz 0,4 - 0,6 ekvivalens mennyiségű $R^1R^2R^3N$ királis bázist alkalmazunk.

A találmány másik előnyös megvalósítási formájában a **(VII)** képletű *(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0.]okta-1,3,5-triën-7-karbonsav-metilamidot kristályosítással tisztítjuk.

A találmány további előnyös megvalósítási formájában az 3- $\{3-[[[(S)-3,4\text{-dimetoxi-biciklo}[4.2.0]\text{okta-1,3,5-triën-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8\text{-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ont}$ **(X)** savaddíciós só formában, előnyösen oxalát só formájában tisztítjuk.



Tárgya továbbá a találmánynak a 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on (I) savaddíciós sói (HQ=HBr, HI, HNO₃, HClO₄, (COOH)₂).

A találmányunkban alkalmazott fenti eljárás a következő nyolc technológiai lépést foglalja magában:

1. lépés

Az ismert módon (pl.: US4618683) előállítható (II) képletű 3-(2-bróm-4,5-dimetoxifenil)-propionitrilt tetrahydrofuranban valamely M-NR⁴R⁵ képletű alkáli-alkilamiddel - amely általános képletben R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, C₁-C₄ egyenes láncú, vagy elágazó láncú alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, vagy R⁴ és R⁵ együttesen C₄-C₆ alkilidencsoport, amely a nitrogénatommal együtt gyűrűs telített nitrogén-heterociklust, M alkálifémet jelöl - (például lítium-diizopropil-amiddel, LDA) reagáltatjuk, és a (III) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt kristályosan izoláljuk.

2. lépés

A (III) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt vizes alkálifém-hidroxid oldattal melegítve elhidrolizáljuk, és a (IV) képletű racém 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat kristályosan izoláljuk.

3. lépés

A (IV) képletű racém 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat R¹R²R³N általános képletű királis bázissal – amely általános képletben R¹, R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, királis vagy akirális C₁-C₄ alkilcsoport, helyettesített királis vagy akirális alkilcsoport, királis vagy akirális arilalkilcsoport, illetve R¹R²R³N királis bázis jelenthet természetes eredetű alkaloidot és keverékeiket, illetve azoknak származékait és a származékok keverékeit – reagáltatjuk és a kapott (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav sóból további tisztítás nélkül, vagy átkristályosítás után vizes ásványi savval felszabadítjuk a jellemzően >95% ee enantiomer tisztaságú (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat (VIb). Amennyiben az alkalmazott rezolválószerrel az (*R*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (VIa) képez kristályos sót, akkor az (*S*)-karbonsav izomert (VIb) a sóképzés szűrletéből nyerjük ki, és kívánt esetben (VIb) szerves oldószerből történő átkristályosításával vagy (VIb) valamely alkálifémmel vagy ammóniával képzett sójából kiinduló két lépéses szelektív kicsapással



tisztítjuk, és így állítjuk elő a jellemzően >95% ee enantiomer tisztaságú (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat (**VIb**).

4. lépés

A 3. lépésben a sóleválasztás és átkristályosítás során nyert szerves anyalúgokat vizes savval kezelve (*R*)-izomerben dúsított 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat (**VIa**) nyerünk. A (**VIb**) karbonsav átkristályosítással vagy szelektív kicsapással történő tisztításakor a tiszta (**VIb**) enantiomer mellett ugyancsak izoláljuk a két karbonsav (**VIa** + **VIb**) izomer nem egy-egy arányú keverékét tartalmazó frakciót. Ezeket az izomerkeverékeket, illetve az (*R*)-izomerben dús karbonsavat vizes lúgos kezeléssel racemizáljuk, majd a racém (**IV**) karbonsavat ásványi savval történő savanyítással kristályosan izoláljuk. Az így visszanyert racém savat a 3. lépésbe visszaforgatva újra reszolváljuk. A racemizálás történhet a (**III**) jelű nitril hidrolízisével egy készülékben, egy időben is.

5. lépés

A (**VIb**) képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat reaktív szervetlen vagy szerves savkloriddal a megfelelő savkloriddá alakítjuk, és a savkloridot izolálás nélkül metilaminnal reagáltatjuk. A kapott (**VII**) metilamidot kristályosítással tisztítjuk és >99,8% ee tisztaságú (**VII**) képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-N-metil-amidot nyerjük.

6. lépés

A (**VII**) képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-N-metil-amidot borán komplexszel redukáljuk, majd a kapott metilamin-borán komplexből vízmentes oldószerben hidrogén-kloriddal leválasztjuk a (**VIII**) képletű ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot. A (**VIII**) hidroklorid sót átkristályosítással tisztítjuk.

7. lépés

A (**VIII**) képletű amin hidrokloridot a (**IX**) képletű 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán származékkal reagáltatjuk nátrium-jodid és savmegkötő bázis jelenlétében, majd a nyert 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ont szerves vagy



szervetlen savval reagáltatva a (X) képletű sót izoláljuk. A (X) vegyületet átkristályosítással tisztítjuk.

8. lépés

A (X) képletű 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on sót, vagy az abból felszabadított bázist alkohol típusú oldószerben vagy ecetsavban Pd-C katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A reakcióelegy feldolgozásával és HQ savval történő kezelésével nyerjük az (I) képletű Ivabradin sót, amit kristályosítással tisztíthatunk.

Az alábbiakban az eljárás egyes lépéseit részletezzük:

1. lépés

A (II) képletű 3-(2-bróm-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilt R^4R^5N-M képletű alkáli-alkilamiddal (amely általános képletben R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, C_1-C_4 egyenes láncú, vagy elágazó láncú alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, vagy R^4 és R^5 együttesen C_4-C_6 alkilidencsoport, amely a nitrogénatommal együtt gyűrűs telített nitrogén-heterociklust, M alkálifémet jelöl) reagáltatjuk aprotikus oldószerben, előnyösen tetrahydrofuranban, -30 és 0 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen -15 és -10 °C között. A (III) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt szerves oldószerből, pl. etilacetátból, toluolból, etanolból, előnyösen etanolból kristályosítással izoláljuk.

2. lépés

A (III) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt alkálifém-hidroxiddal, pl. lítiumhidroxiddal, nátriumhidroxiddal, káliumhidroxiddal, előnyösen káliumhidroxiddal protikus oldószerben vagy oldószerkelemben, előnyösen vízben melegítve elhidrolizáljuk. Az így nyert lúgos oldatot vizes ásványi savval, előnyösen vizes sósavval savanyítjuk pH 1 és 5 értékek közé, előnyösen pH=3 értékig. A kivált (IV) képletű racém 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat kristályosan izoláljuk.

3. lépés

A (IV) képletű racém 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat $R^1R^2R^3N$ általános képletű királis bázissal – amely általános képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, királis vagy akirális C_1-C_4 alkilcsoport, helyettesített



királis vagy akirális alkilcsoport, királis vagy akirális arilalkilcsoport, illetve $R^1R^2R^3N$ királis bázis jelenthet természetes eredetű cinkona alkaloidot és keverékeit, illetve azoknak származékait és a származékok keverékeit – pl. cinkonidinnel, cinkoninnel, hidrocinkoninnel és ezek elegyével, (*R*)- vagy (*S*)-1-naftil-etilaminnal, (*S*)- vagy (*R*)-1-fenil-etilaminnal, előnyösen cinkonin és hidrocinkonin elegyével reagáltatjuk aprotikus oldószerben, jellemzően etilacetátban, és a kiváló kristályos diasztereomer só izoláljuk. Amennyiben a kristályos diasztereomer só az (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (**VIb**) enantiomert tartalmazza, akkor ebből a sóból további tisztítás nélkül, vagy aprotikus oldószerből, előnyösen etilacetátból történő átkristályosítás után felszabadítjuk a jellemzően >95% ee enantiomer tisztaságú (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat (**VIb**), amit kristályosan izolálva, vagy izolálás nélkül szerves oldószerben, előnyösen diklórmetánban oldva reagáltatunk tovább az 5. lépésben. Amennyiben a diasztereomer sóképzés szűrlete tartalmazza a (**VIb**) sav enantiomert, akkor a szűrletből a (**VIb**>>**VIa**) izomerkeveréket kinyerjük és átkristályosítással vagy a keverék alkalisójának vagy ammóniumsójának vizes oldatából történő szelektív kicsapással a (**VIb**) enantiomert és a racém hányadot szétválasztjuk, a (**VIb**) karbonsavat kristályosan izolálva, vagy izolálás nélkül szerves oldószerben, előnyösen diklórmetánban oldva reagáltatunk tovább az 5. lépésben.

4. lépés:

A 3. lépésben a sóválasztás és átkristályosítás során nyert szerves (jellemzően etilacetátos) anyalúgokat, valamint a (**VIb**) enantiomerben dús karbonsav átkristályosítással vagy szelektív kicsapással történő tisztítása során elkülönített közel racém karbonsav (**VI**) szerves oldószeres oldatát vagy sójának vizes oldatát vizes ásványi savval, előnyösen sósavval kezeljük és ekkor az (*R*)-izomerben dús vagy tisztítás során visszamaradt kis enantiomer tisztaságú 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (**VIa**) a szerves fázisba (előnyösen etilacetátos) kerül. A szerves fázisból bepárlással vagy bepárlással és apoláris oldószer, előnyösen hexán hozzáadásával kristályos (**VIa**) karbonsavat nyerünk. A karbonsavat aprotikus oldószerben, előnyösen vízben forralva alkálifémhidroxid, előnyösen káliumhidroxid jelenlétében racemizáljuk. A racém (**IV**) karbonsavat vizes ásványi savval, előnyösen vizes sósavval történő pH 1 és 5 értékek közé, előnyösen pH=3 értékig történő savanyítással kristályosan izoláljuk. Az így visszanyert racém savat a 3. lépésbe visszaforgatva újra reszolváljuk. A racemizálás történhet a (**III**) nitril hidrolízisével egy készülékben és egy időben is.



5. lépés

A **(VIb)** képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat reaktív savhalogeniddel, előnyösen oxalil-kloriddal katalizátor nélkül, vagy dimetilformamid katalizátor jelenlétében, aprotikus oldószerben, előnyösen diklórmetánban megfelelő savkloriddá alakítjuk, 0-80°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0-25°C-közötti hőmérsékleten. A keletkező savkloridot izolálva vagy izolálás nélkül, előnyösen izolálás nélkül metilamin oldatával, előnyösen vizes oldattal reagáltatjuk 0-25°C-közötti hőmérsékleten. A kapott **(VII)** metilamidot kristályosan izoláljuk, és szükség esetén átkristályosítással tisztítjuk. Jellemzően >99,8% ee tisztaságú **(VII)** képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-N-metil-amidot nyerünk jellemzően >95%-os termeléssel.

6. lépés

A **(VII)** képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-N-metil-amidot 1,5-3 mólnyi feleslegben, előnyösen 2 mólnyi feleslegben alkalmazott borán komplexszel, előnyösen borán-tetrahidrofurán komplexszel, 0-70°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20-40°C közötti hőmérsékleten redukáljuk, majd a borán felesleget alkohol típusú reagens pl. metanol, etanol, 2-propanol hozzáadásával elbontjuk. Az így kapott reakcióelegyhez vízmentes oldószerben, előnyösen etilacetátban oldott hidrogén-kloridot adunk és a reakcióelegyet forraljuk 1-3 órán keresztül, majd izoláljuk a kristályos **(VIII)** képletű ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot jellemzően >88%-os termeléssel.

7. lépés

A **(VIII)** képletű ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot alkilezzük 2-5 ekvivalensnyi alkálifém-jodid, előnyösen 2,5 ekvivalens nátrium-jodid, és 5-6 ekvivalensnyi savmegkötő bázis, előnyösen 5,5 ekvivalens kálium-karbonát jelenlétében, a **(IX)** képletű 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propán származékkal (1,1 ekvivalens), vízmentes dipoláris aprotikus oldószerben, előnyösen 1-metil-2-pirrolidonban (NMP), 6-18 órán keresztül, előnyösen 8,5 óra, 40-80°C-on, előnyösen 60 °C-on. Az így kapott nyers 3-{3-[[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on bázist



oxálsavval, sósavval vagy salétromsavval reagáltatva a megfelelő (X) képletű sót izoláljuk. A (X) vegyületet kristályosítással tisztítjuk.

8. lépés

A (X) képletű 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on sót, vagy a (X) sóból bázissal, előnyösen K_2CO_3 -tal felszabadított bázist izolálva, vagy izolálás nélkül, előnyösen izolálás nélkül csontszénre leválasztott palládium katalizátor jelenlétében, alkohol típusú oldószerben, 1-15 bar, előnyösen 10 bar nyomáson, 25-100°C, előnyösen 45°C hőmérsékleten hidrogénezzük.

A kapott (I) képletű Ivabradin sót (sósavas, salétromsavas, hidrogénbromidos, hidrogénjodidos, oxálsavas, perklórsavas sót) kristályosan izoláljuk, és szükség esetén átkristályosítással tisztítjuk. Jellemzően >99,5% tisztaságú Ivabradin sót (sósavas, salétromsavas, hidrogénbromidos, hidrogénjodidos, oxálsavas, perklórsavas sót) nyerünk jellemzően >75%-os termeléssel.

Az Ivabradin HCl kristályosítását szerves oldószer oldatából hűtéssel végezzük, előnyösen poláris szerves oldószer oldatából, különösen előnyösen acetonitriles oldatból. Vagy elvégezhetjük poláris szerves oldószer oldatához olyan oldószer adagolásával, amely a vegyületet jelentősen rosszabbul oldja, előnyösen metanolos vagy etanolos oldatból etilacetát adagolásával.

Az Ivabradin HNO_3 kristályosítását szerves oldószer oldatából vagy víz és szerves oldószer elegyének oldatából hűtéssel végezzük. A kristályosítást ugyanakkor elvégezhetjük vizes vagy víz és szerves oldószer elegyének, vagy szerves oldószer, előnyösen poláris szerves oldószer, különösen előnyösen metanol vagy etanol oldatának kicsapásával, miközben az anyag ezen oldatához az anyagot jelentősen rosszabbul oldó oldószer adagolunk. Az eljárás tipikusan az Ivabradin HNO_3 I-es módosulatát eredményezi.

Az Ivabradin HNO_3 II-es módosulatát az I-es módosulat tetszőleges oldószer szuszpenziójában való hosszabb ideig tartó izoterm kevertetésével állíthatjuk elő. Az eljárás során az I-es módosulat kristályait tetszőleges oldószerben, előnyösen poláris szerves oldószerben, vagy poláris szerves oldószer elegyében, vagy víz és poláris szerves oldószer elegyében, különösen előnyösen etanol és víz, vagy acetone és víz elegyében elszuszpendáljuk, a szuszpenziót bizonyos ideig, előnyösen egy-két hétig kevertetjük. A II-es módosulat kristályosítása az I-es módosulat kristályosításához hasonlóan történhet, azzal a különbséggel, hogy a kristályképződést megelőzően az enyhén túltelített oldatot a II-es



módosulat kristályaival oltjuk, s a kristályosítást közel egyensúlyi körülmények között végezzük.

Az Ivabradin HBr jelen bejelentés tárgyát képező szilárd formájának kristályosítását szerves oldószer, előnyösen poláris szerves oldószer, különösen előnyösen metanol vagy etanol oldatából hűtéssel végezzük. A kristályosítást ugyanakkor elvégezhetjük szerves oldószer, vagy szerves oldószer elegyének, előnyösen poláris szerves oldószer, különösen előnyösen metanol vagy etanol oldatának kicsapásával, miközben az anyag ezen oldatához az anyagot jelentősen rosszabbul oldó oldószert adagolunk.

Az Ivabradin oxalát szilárd formájának kristályosítását szerves oldószer és víz elegyének hűtésével, vagy szerves oldószer és víz elegyének oldatához poláris szerves oldószer adagolásával végezzük.

Az Ivabradin HI kristályosítását szerves oldószer, vagy szerves oldószer és víz elegyének, előnyösen poláris szerves oldószer, különösen előnyösen etanol vagy metanol oldatából hűtéssel végezzük. A kristályosítást ugyanakkor elvégezhetjük az anyag szerves oldószer, vagy víz és szerves oldószer elegyének oldatából, előnyösen metanol vagy etanol oldatából történő kicsapással, miközben az anyag ezen oldatához az anyagot jelentősen rosszabbul oldó oldószert adagolunk.

Az Ivabradin perklorát kristályosítását szerves oldószer, vagy szerves oldószer és víz elegyének, előnyösen poláris szerves oldószer, különösen előnyösen metanol vagy etanol oldatából hűtéssel végezzük. A kristályosítást ugyanakkor elvégezhetjük az anyag szerves oldószer, vagy víz és szerves oldószer elegyének oldatából, előnyösen metanol vagy etanol oldatából történő kicsapással, miközben az anyag ezen oldatához az anyagot jelentősen rosszabbul oldó oldószert adagolunk.

Eljárásunk előnyei:

Hatékony, költségtakarékos rezolválási eljárás, amely olcsó és/vagy regenerálható rezolválószer alkalmaz, lehetővé teszi a rezolvált intermedier hasznos enantiomerjének egyszerű módszerekkel történő kinyerését a rezolválószerrel függően akár a kristályos diasztereomer sóból, akár a sóképzés szűrletéből. A rezolválási lépés hatékonyságát fokozza továbbá az is, hogy eljárásunk részét képezi a nem hasznos enantiomert tartalmazó karbonsav intermedier racemizációja és a racém intermedier visszavezetése a rezolválási folyamatba. Ilyen módon megoldottuk a (VIII) jelű enantiomer tiszta ((S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidroklorid előállítására szolgáló, ipari méretben alkalmazható, biztonságos eljárás kidolgozását. Az így előállított hatóanyag



intermedierek mind kémiai, mind enantiomer tisztasága megfelel a gyógyszerhatóanyag intermedierekkel szemben támasztott minőségi követelményeknek. Olyan szintézist valósítottunk meg, amely nem tartalmaz bonyolult, ill. extrém körülményeket igénylő technológiai lépéseket, valamint a közti termékek egyszerű műveleteket alkalmazva, megfelelő tisztaságban nagy hatékonysággal izolálhatóak. Megoldottuk a rezolválás anyalúg termékének racemizációjával a nem megfelelő izomer hasznosítását, így a kihozatalt az ismert eljárásokhoz képest jelentős mértékben növeltük. Módszert dolgoztunk ki a költséges optikailag aktív segédanyagok (rezolválószer) regenerálására is.

Fentiek alapján tehát az eljárás előnyei a következők:

- a) Új intermedierekre épülő szintézisút, amelyben az intermedierek, kiváló kristályosodási hajlamuknak köszönhetően, egyszerű kristályosítási művelettel, hatékonyan tisztíthatók. A hatóanyag különleges reagensek, extrém technológiai körülmények alkalmazása nélkül nagy optikai és kémiai tisztaságban állítható elő.
- b) Az eljárás első lépésében (II) képletű 3-(2-bróm-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilt új eljárással, aprotikus oldószerben alkáli-alkilamiddal -10°C körüli hőmérsékleten ciklizáljuk, és a (III) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt kristályosan izoláljuk. Az ismert ciklizálási eljárások ezzel szemben alacsony hőmérsékletet, (-33°C) cseppfolyós ammónia oldószert, rendkívül tűzveszélyes nátrium-amid reagenst használnak, amelyek jelentős környezetterhelési kockázatot is hordoznak és az ismert eljárások hozama (60-65%) is jóval alacsonyabb, mint az általunk kifejlesztett eljárásé (80-85%).
- c) Az ismert Ivabradin szintézisek kulcs intermedierét, a (VIII) képletű ((S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot a (VIb) képletű optikailag aktív karbonsavból, mint új intermedierből új eljárással állítjuk elő. A racém (IV) 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav rezolválására olyan módszert dolgoztunk ki, amely jó termeléssel szolgáltatja a $>95\%$ ee tisztaságú (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat (VIb).
- d) Az Ivabradin előállításához nem szükséges (R)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat (VIa), illetve az (S)-karbonsav kívánt esetben megvalósított enantiomer-dúsításakor képződő kis enantiomer-tisztaságú izomerkeveréket egyszerű reakcióval racemizáljuk, és a racém savat újra rezolváljuk. Ily módon a kiindulási racém 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav jó hozammal átalakítható (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavvá (VIb).



- e) Eljárásunk jelentős előnye az is, hogy a resolválási lépésben nem kell törekedni magas optikai tisztaságú intermedier előállítására, mert a (VII) metilamid a kiváló kristályosodási tulajdonságának köszönhetően egyszerű kristályosítási művelettel hatékonyan megtisztítható az enantiomer szennyezőtől.
- f) A (X) képletű 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-on oxalát illetve nitrát sók új intermedierek, amelyek egyszerű kristályosítással, jó termeléssel hatékonyan tisztíthatóak.
- g) Az (I) képletű ivabradin sók új vegyületek, vagy ismert vegyületek új polimorf módosulatai, amelyek egyszerű kristályosítással, jó termeléssel hatékonyan tisztíthatóak, felhasználásukkal méretnövelhető eljárással gyártható a gyógyászati készítmény formulálására alkalmas hatóanyag.

Összegezve, találmányunkban olyan új eljárást fejlesztettünk ki, amely alkalmas különböző Ivabradin sók gazdaságos, ipari méretben megvalósítható előállítására. Az eljárásunkkal kapott hatóanyag tisztasága megfelel a korszerű gyógyászati hatóanyagokkal szemben támasztott, egyre szigorúbb minőségi követelményeknek.

Példák:

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példák szemléltetik, annak korlátozása nélkül.

A kísérletek során alkalmazott vizsgálati módszerek leírása:

Az optikailag aktív intermedierek optikai tisztaságát királis HPLC módszerrel vizsgáltuk CHIRALPAK IA (CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE) 250×4.6 mm 5µm HPLC-oszlopot alkalmazva. A vegyületek azonosításához az ¹H NMR spektrumokat *VnmrS Varian NMR system 400* (ill. *500, 800*) MHz with cryoprobe (500 és 800 MHz-es készüléknél) spektrométerrel vettük fel. A kémiai eltolódás értékeket ppm (parts per million) egységben adtuk meg, tetrametil-szilán belső standardhoz viszonyítva.

A vegyületek szilárdfázisú analitikai jellemzését röntgen-pordiffrakciós (XRPD), infravörös (IR) és Raman spektroszkópiai mérésekkel végeztük el. Az XRPD mérések PANalytical X'Pert Pro diffraktométeren törték, Cu K α sugárzás alkalmazásával, reflexiós üzemmódban, 0,013° felvételi lépésköz és 108 másodperc számlálási idő mellett. Az IR spektrumokat Thermo Nicolet 6700 FT-IR spektrométeren mértük, 100 egyedi felvételt akumulálva, 4 cm⁻¹ felbontással a KBr pasztillába préselt mintáról. A Raman



spektrumokat 1064 nm-es Nd:YAG lézerforrással és folyékony nitrogénnel hűtött Ge detektorral felszerelt Thermo Nicolet NXR-9650 FT-Raman spektrométeren mértük, 128 vagy 256 egyedi felvételt akumulálva, 4 cm^{-1} felbontással, 300 vagy 500 mW besugárzó teljesítmény mellett. A közölt adatok az alkalmazott technika általánosan elfogadott bizonytalanságával együtt értelmezendők, azaz a „körülbelül” kifejezés az XRPD módszer esetében $\pm 0,2^\circ 2\theta$ bizonytalanságot jelent a karakterisztikus reflexiók pozíciójára, az IR és Raman módszer pedig esetében $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ bizonytalanságot jelent a rezgési sávok hullámszámának bizonytalanságára vonatkozóan, amennyiben azt más műszeren, más eredetű mintára mérnék.

A példák során a ciklobután-karbonsav rövidített elnevezés a 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat jelenti. A ciklobután-karbonitril rövidített elnevezés a 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt jelenti. Az Ivabradin kémiai neve: a 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-on. A dehidro-Ivabradin elnevezés a 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-t jelenti.

1. példa

3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitril (III) előállítás

Egy 250 ml-es készülékbe argon atmoszféra alatt bemérünk 50 ml vízmentes tetrahydrofuránt. Az elegyet $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, majd ezen a hőmérsékleten becsepegtetünk 33 ml 2,5 M butillítium hexános oldatot. 10 percig kevertetjük $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on, utána becsepegtetünk 13,0 ml diizopropilamint (vagy 10 ml dietilamint) olyan ütemben, hogy a hőmérséklet $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on maradjon. Utókevertetés 10 perc $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on. Feloldunk 10,0 g brómfenil-propionitrilt 30 ml vízmentes tetrahydrofuránban, és az oldatot becsepegtetjük az előállított lítium-diizopropilamid oldatába $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on. A reakcióelegyet $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet hagyjuk $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra melegedni, majd 100 ml 1 M sósavoldatot csepegtetünk az elegyhez olyan ütemben, hogy $20\text{ }^\circ\text{C}$ fölé ne emelkedjen a belső hőmérséklet. A fázisokat 5 perc kevertetés után elválasztjuk. A vizes fázist 2x50 ml toluóllal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd 1x50 ml 1 M sósavval, 1x50 ml telített nátriumklorid oldattal mossuk.

A szerves fázist vákuumban 20 g-ra beszűkítjük. A maradékhoz hozzáadunk 20 ml etanolt, majd vákuumban újra 20 g-ra beszűkítjük hozzáadunk 30 ml etanolt, majd ismételtén 20 g-ra beszűkítjük. A maradékot jeges-vizes fürdőben kevertetjük. A termék kristályosodik,



fél órán keresztül 0-5 °C között kevertetjük. Szűrjük, kevés hideg etanollal mossuk. Vákuum-szárítószekrényben 40 °C-on szárítjuk.

A cím szerinti termék tömege: 5,55 g, (80%).

2. példa

3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (IV) előállítása

500 ml-es lombikba bemérünk 200 ml ioncserélt vizet, majd 16,4 g (292 mmol) káliumhidroxidot. A káliumhidroxid beoldódásáig kevertetjük az elegyet. A vizes lúgba bemérünk 36,78 g (194,4 mmol) (III) 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt. A szuszpenziót forrásig hevítjük. A reakcióelegyet négy órán keresztül forraljuk, majd visszahűtjük szobahőmérsékletre. A kevertetett elegyhez 6,5 g Alumina T aluminát és 0,70 g csontszén adunk. Az elegyet öt percen keresztül kevertetjük, majd celitágyon szűrjük, fedve mossuk összesen 75 ml ioncserélt, szobahőmérsékletű vízzel. A szűrletet szobahőmérsékletű vízfürdőben kevertetjük, fél óra alatt beadagolunk 27,5 ml (330 mmol) tömény sósavat. A csapadékos elegyet jeges-vizes fürdőben kevertetjük fél órán keresztül. A kivált csapadékot üvegszűrőn szűrjük, fedve mossuk összesen 500 ml 0-5 °C-os ioncserélt vízzel, vákuumszárítószekrényben 55 °C-on tömegállandóságig szárítjuk.

A cím szerinti termék tömege: 38,0 g (94%) fehér, kristályos, racém (IV) karbonsav formájában.

3. példa

(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav cinkonin só (Vb, R¹R²R³N^{}=(+)-cinkonin) előállítása*

1000 ml-es lombikba bemérünk 37,8 g (181,5 mmol) racém (IV) karbonsavat, 380 ml etilacetátot és 21,4 g (72,3 mmol) 85%-os tisztaságú (+)-cinkonint. A szuszpenziót kevertetés közben forrásig melegítjük. Az elegyet 15 percig forraljuk, kevertetés közben hagyjuk szobahőmérsékletig hűlni. Kb. 40 °C külső hőmérsékletnél a kristályosodás megindul. Az elegyet ezután egy órán keresztül 0-5°C között kevertetjük, majd a szuszpenziót szűrjük. A kristályokat 5x40 ml hideg etilacetáttal mossuk, vákuum szárítószekrényben szobahőmérsékleten szárítjuk. A szűrés során nyert anyalúgot megőrizzük (AII).

A cím szerinti termék tömege: 25,4 g (13,8 g (66,5 mmol) savat tartalmaz, termelés: 73 % (S)-izomerre, 36,5 % racemátra) fehér, kristályos (S)-ciklobután-karbonsav cinkonin só (Kr1). ee ≈96 %.



^1H NMR δ (ppm) 6.80(s, 1H); 6.78 (s, 1H); 4.12(m, 1H); 3.71(s, 3H); 3.69(s, 3H); 3.25(dd, 2H); 3.17(dd, 2H);

^1H NMR δ (ppm) 8.85(d, 1H); 8.27(d, 1H); 8.02(d, 1H); 7.74(t, 1H); 7.60(t, 1H); 7.56(d, 1H); 6.08(m, 1H); 5.46(d, 1H); 5.14-5.07(m, 1H); 3.14(m, 1H); 3.09(m, 1H); 2.79(dd, 1H); 2.72(m, 1H); 2.62(m, 1H); 2.26(m, 1H); 1.94(dd, 1H); 1.73(m, 1H); 1.51(m, 1H); 1.37(m, 1H)

^1H NMR δ (ppm) 4.03 (q, 2H); 2.00 (s, 3H); 1.17 (t, 3H)

Mólarány: (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav:

Cinkonin : EtOAc = 2 : 1 : 0.4

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen 5,9; 9,4; 10,2; 11,8; 12,6; 13,9; 15,6; 15,8; 17,2; 17,8; 18,8; 19,2; 20,4; 21,4; 22,5; 25,2; 25,9 és 27,1 $^{\circ}2\theta$ szórési szögeknél.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban 3080; 2995; 2930; 2833; 1738; 1712; 1591; 1564; 1485; 1466; 1312; 1206; 1179; 1154; 1071; 984; 935; 851 és 759 cm^{-1} .

4. példa

(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (**VIb**) előállítása cinkonin sóból

25,5 g (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav cinkonin sót (**Vb**, $R^1R^2R^3N^*=(+)\text{-cinkonin}$) 125 ml diklórmétánban szuszpendálunk. Hozzáadunk 40 ml 3 M sósavoldatot, 5 perc erőteljes kevertetés után a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 20 ml 3 M sósavoldattal mossuk. Az egyesített vizes fázist 3x25 ml diklórmétánnal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátriumsulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk.

A cím szerinti termék tömege: 13,81 g (**VIb**) (S)-karbonsav fehér kristály, ee: 96 %.

$[\alpha]_D$: +85,2 (20 $^{\circ}\text{C}$, c=1, 1 M NaOH)

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) V-400 (^1H : 400MHz, DMSO- d_6): 13.01-11.68 br (1H); 6.81 s (1H); 6.78 s (1H); 4.13 dd (1H); 3.71 s (6H); 3.27 dd (1H); 3.17 dd (1H)

5. példa

(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (S)-(-)-1-naftil-etilamin só (**Vb**, $R^1R^2R^3N^*=(S)\text{-}(-)\text{-1-naftil-etilamin}$) előállítása

A racém (**IV**) karbonsavat (1,46 g, 7,02 mmol) 16 ml etil-acetátban melegítve feloldjuk, majd hozzáadjuk az (S)-(-)-1-naftil-etilamint (1,602 g, 3,51 mmol, fél ekv.) és a



reakcióelegyet hagyjuk lehűlni. A kristály-szuszpenziót 18 °C-os vízfürdőben további 1 órát kevertetjük, szűrjük, etilacetáttal mossuk (3x2 ml), szárítjuk. A diasztereomer só tömege 0,88 g (66 % a racemát felére számítva), ee: ≈93 %.

Só átkristályosítása: A diasztereomer sóból 0,68 g-ot (1,69 mmol) 13,4 ml etilacetát és 0,6 ml etanol elegyében 1 órán át intenzív kevertetés közben forralunk, majd lehűtjük, szűrjük, etil-acetáttal mossuk (3x2 ml).

A cím szerinti tiszta diasztereomer só tömege 0,54 g (79 %), ee: 99,3 %.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7,99 (1H, d, J 8,5), 7,86 (1H, d, J 8,0), 7,76 (1H, d, J 8,0), 7,60 (1H, d, J 7,0), 7,53 (1H, t, J 7,0), 7,48 (1H, t, J 7,0), 7,41 (1H, t, J 8,0), 6,61 (1H,s), 6,59 (1H, s), 5,11 (3H, br.s), 4,98 (1H, q, J 6,5), 3,97 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,12 (2H, m), 1,55 (3H, d, J 6,5).

[α]_D: +15,1 (c 0,6, EtOH)

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen 5,3; 10,1; 10,6; 15,9; 16,6; 17,7; 17,8; 18,7; 19,9; 21,2; 23,8; 26,6 és 30,1 °2θ szórési szögeknél.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3070; 2994; 2933; 2834; 1629; 1571; 1522; 1485; 1391; 1380; 1315; 1206; 1153; 1074; 1011; 991; 854; 838; 804; 779; 740; 613; 439 és 413 cm⁻¹.

6. példa

(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (**VIb**) előállításá *(S)*-(-)-1-naftil-etilamin sóból

Az 5. példában nyert 0,54 g (**Vb**, *R*¹*R*²*R*³*N**= *(S)*-(-)-1-naftil-etilamin) sót 8,1 ml diklórmetán és 5,2 ml víz elegyében oldjuk, 1,62 ml 5 mólos vizes sósavoldatot adunk hozzá. A fázisokat 20 perc intenzív kevertetés után elválasztjuk, a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk (3x2 ml), a szerves fázist nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradék (+)-ciklobután-karbonsav, fehér szilárd anyag.

A cím szerinti termék tömege: 0,30 g (ee: 99,3 %, visszaszámolva a kiindulási racemát felére: 56 % termelés). [α]_D: +61,4 (c:1, MeOH), Op.: 136-142 °C.

A só átkristályosítás szűrletéből kinyert (**VIb**) karbonsav tömege: 0,07 g, ee: 20 %,

[α]_D: +11,5 (c:1, MeOH).



7. példa

(R)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (**VIa**) előállítása *(S)*-(-)-1-naftil-etilamin sóból

Az 5. példában előállított *(S)*-(-)-1-naftil-etilamin só szűrletét a 6. példában leírt sófeldolgozással analóg módon kezeljük. A kapott ciklobután-karbonsav tömege: 0,99 g (134 % a racemát felére számítva), ee: 48,0 %. $[\alpha]_D$: -29,5 (c:1, MeOH).

A kinyert ciklobután-karbonsavat a 12. példában leírtak szerint racemizáljuk.

8. példa

(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav *(R)*-(+)-1-fenil-etilamin só (**Vb**, $R^1R^2R^3N^* = (R)$ -(+)-1-fenil-etilamin) előállítása

A racém (**IV**) karbonsavat (0,624 g, 3,0 mmol) 6 ml etil-acetátban melegén feloldjuk, majd hozzáadjuk az *(R)*-(+)-1-fenil-etilamint (0,145 g, 1,2 mmol, 0,4 ekvivalens) és a reakcióelegyet az olajfürdő etávolítása után a diasztereomer só oltókristályával beoltjuk és hagyjuk lehűlni. A kristály-szuszpenziót 26-28 °C-on további 2 órát kevertetjük, szűrjük, etilacetáttal mossuk (3 x 0,5 ml), szárítjuk.

A kapott cím szerinti diasztereomer só tömege 0,18 g (46 % a 0,4 ekv. resolválószerre számítva), ee: ≈92,5 %.

Só átkristályosítása: A diasztereomer sóból 0,17 g-ot (0,52 mmol) 2,0 ml etilacetátban forrásig melegítjük (a só nagyrészt beoldódik), majd hagyjuk lehűlni és fél órai szobahőmérsékleten történő kevertetés után szűrjük, a csapadékot etil-acetáttal mossuk (3x0,2 ml). Az átkristályosított diasztereomer só tömege 0,13 g (70 %), ee: 98,3 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7,26 (5H, m), 6,65 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,40 (3H br.s), 4,03 (1H, q, J 6,5), 3,96 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,18 (1H, dd, J 13,5, 5,0), 3,11 (1H, d, J 13,5), 1,39 (3H, d, J 6,5). $[\alpha]_D$: +36,8 (c 0,6, EtOH).

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 9,9; 11,2; 12,3; 13,2; 17,8; 18,5; 18,7; 19,0; 19,7; 20,9; 22,8; 23,5; 24,1; 25,7 és 28,4 °2θ szórési szögeknél.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3060; 2999; 2980; 2928; 2869; 2829; 2640; 2240; 1648; 1557; 1519; 1485; 1465; 1451; 1396; 1378; 1309; 1206; 1090; 1069; 1012; 984; 852; 843; 776; 755; 710; 560; 545 és 482 cm^{-1} .



A diasztereomer só és a szűrlet feldolgozása a 6. és 7. példában leírtakkal analóg módon történik.

9. példa

(R)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav cinkonidin só (*Va*, $R^1R^2R^3N^*=$ cinkonidin) előállítása

20,0 g (96 mmol) racém ciklobután-karbonsavat oldunk 200 ml forró acetonban. 14,10 g (48 mmol) cinkonidint szuszpendálunk 130 ml forró acetonban. A cinkonidin szuszpenziót a karbonsav oldatához öntjük, oldatot nyerünk. Az oldat hűtés során kristályosodik. A szuszpenziót fél órán keresztül 0-5 °C között kevertetjük, majd szűrjük, hideg acetonnal mossuk. Az anyagot vákuumban szárítjuk. A cím szerinti termék tömege: 18,43 g. de.: 89 %

A kristályokat 200 ml forró metil-izobutil-ketonból átkristályosítva 17,58 g, de.: 98,8% terméket kapunk.

$^1\text{H NMR}$ (ppm) (^1H : 500MHz, DMSO- d_6): 8.86 d (1H); 8.34 d (1H); 8.04 d (1H); 7.74 m (1H); 7.62-7.56 m (2H); 6.79 s (2H); 6.15-4.45 br (1H); 5.83 m (1H); 5.50 d (1H); 5.00 d (1H); 4.93 d (1H); 4.12 dd (1H); 3.71 s (3H); 3.69 s (3H); 3.37 m (1H); 3.27-3.14 m (3H); 2.98 dd (1H); 2.62-2.49 m (2H); 2.33-2.26 m (1.4H); 2.06 s (0.66H); 2.00 m (0.22H); 1.81-1.61 m (4H); 1.50 m (1H); 0.85 m (1.32H)

Mólarány: *(R)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav: Cinkonidin : Metil-izobutil-keton = 1 : 1 : 0,22

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen 6,0; 6,2; 7,4; 11,9; 16,3; 17,1; 17,9; 18,8; 19,2; 20,1; 21,1; 23,6 és 24,7 °2 θ szórási szögeknél.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3069; 2998; 2931; 2831; 1711; 1593; 1509; 1485; 1465; 1383; 1310; 1207; 1176; 1099; 1070; 1007; 986; 856; 810; 784; 757; 646; 633 és 615 cm^{-1} .

A sóleválasztás anyalúgját bepároljuk, majd 150 ml etilacetátban oldjuk. Hozzáadunk 50 ml desztillált vizet, majd annyi 10%-os sósavat, hogy a vizes fázis pH-ja 3 legyen. A fázisokat 5 perc kevertetés után elválasztjuk. A vizes fázist 50 ml etilacetáttal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátriumszulfáton szárítjuk. A szárítószeret kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk.

11,57 g cím szerinti terméket kapunk (*Vib*) (*S*)-karbonsavban dúsított enantiomer-elegy: ee.: 58 %.



10. példa

Enantiomer dúsítás az (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (VIb) átkristályosításával

Az alábbi táblázatban szereplő mennyiségű optikailag aktív (VIb) karbonsavat a megadott mennyiségű etanolban forrón feloldjuk, majd hagyjuk lehűlni az oldatot és a kivált kristályos terméket 1 órai kevertetés után kb. 27 °C-on szűrjük, etanollal mossuk, szárítjuk. Kis vagy közepes enantiomer-tisztaságú mintából kiindulva a kiindulásinál kevésbé tiszta karbonsav kristályosodik és az enantiomerben dúsult frakció marad oldatban, míg nagy enantiomer-tisztaságú mintából kiindulva optikailag tiszta termék kristályosodik és a kiindulásinál kevésbé tiszta izomerkeverék marad a szűrletben.

Kiindulási (VIb) karbonsav		Etanol (ml)	Kristályos (VIb) karbonsav	
Tömeg	ee ₀		Termelés	ee
0,38 g	48,4 %	1,0	53 %	34 %
0,15 g	95,0 %	0,4	43 %	100 %

11. példa

Enantiomer dúsítás az (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (VIb) szelektív kicsapásával

A (VIb) ciklobután-karbonsavat többségben tartalmazó enantiomer-keveréket tízszeres mennyiségű vízben szuszpendáljuk és ekvivalens mennyiségű nátrium-hidroxidot tartalmazó 1 mol/L töménységű lúgot adunk hozzá. Az oldathoz kevertetés közben 0,5 ekv. (kivéve az utolsó esetet, amikor 90 %-nyi savat adunk először az oldathoz) mennyiségű sósavat adunk és a kivált csapadékot 20 percnyi kevertetés után szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk (I. csapadék). A szűrletet sósavval tovább savanyítjuk és a másodszor kivált sav frakciót ugyancsak szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk (II. csapadék). A két frakció ee értékét HPLC mérésekkel határozzuk meg. Különböző tisztaságú (ee₀) (VIb) karbonsavból kiindulva az alábbi eredményeket kaptuk.

Kiindulási (VIb) karbonsav ee ₀	I. csapadék		II. csapadék	
	Termelés	ee _I	Termelés	ee _{II}
30 %	19 %	6 %	59 %	49 %
42 %	60 %	28 %	35 %	70 %
47 %	58 %	25 %	30 %	75 %
70 %	52 %	72 %	28 %	62 %
87 %	89 %	93 %	6 %	72 %



12. példa

(R)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav racemizációja

A 3. példában nyert A11 anyalúgot mossuk 1x30 ml 10 tömeg %-os sósavoldattal, majd 3x15 ml 10 tömeg %-os sósavoldattal. A szerves fázist 3x15 ml ioncserélt vízzel, majd 20 ml telített NaCl-oldattal mossuk. A szerves fázist vákuumban sűrű kristály-szuszpenzióig pároljuk, majd 20 ml hexánnal hígítjuk. A szuszpenziót egy órán keresztül jeges-vizes fürdőben kevertetjük, majd üvegszűrőn szűrjük, 15 ml hexán : etilacetát = 2 : 1 eleggyel mossuk. Egy óra kevertetés után a kivált kristályokat kiszűrjük, szárítjuk.

19,67 g (52 % racemátra) (VIa) karbonsavat kapunk fehér kristály formájában.

250 ml-es lombikba bemérünk 97 ml ioncserélt vizet, majd 7,96 g (142 mmol) káliumhidroxidot. Az elegyet a káliumhidroxid beoldódásáig kevertetjük. A vizes lúgba bemérjük az előzőleg nyert 19,66 g (94,4 mmol) (*R*)-karbonsavat (VIa). A reakcióelegyet négy órán keresztül forraljuk. A racemizáció lejátszódását királis HPLC-módszerrel vizsgáljuk. Az elegyet visszahűtjük szobahőmérsékletre. Szobahőmérsékletű vízfürdőben kevertetjük, fél óra alatt beadagolunk 13,3 ml (15,9 g, 160 mmol) tömény sósavat (pH=2). Fehér csapadék válik ki. Az elegyet fél órán keresztül jeges-vizes fürdőben kevertetjük. A kivált csapadékot szűrjük, 243 ml 0-5 °C-os ioncserélt vízzel mossuk, vákuum szárítószekrényben 55 °C-on szárítjuk.

18,5 g (94%) racém (IV) karbonsavat kapunk fehér, kristályos anyag formájában.

13. példa

(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-*N*-metil-amid (VII) előállítása

Karbonsav felszabadítása cinkonin sóból

25,5 g (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav cinkonin sót (kb. 66,7 mmol karbonsavat tartalmaz. Tisztaság:>95% de) szuszpendálunk 125 ml diklórmétán és 40 ml 3M HCl (120 mmol) oldat elegyében. Az elegyet addig keverjük, míg 2 tiszta fázis lesz. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 1x20 ml 3M HCl (60 mmol) oldattal mossuk. Az egyesített vizes fázist 3x25 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített diklórmétán fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, a szárítószert kiszűrjük, 3x15 ml diklórmétánnal mossuk és vákuumban bepároljuk, szárítjuk.

A kapott termék tömege: 13,7g, (65,8 mmol).



Savklorid képzés és amidálás

13,5 g (64,8 mmol) **(VIb)** (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat 70 ml diklórmétánban szuszpendálunk, és hozzáadunk 0,1 ml dimetilformamidot. A szuszpenziót 15-25°C-on kevertetjük, és ezután beadagoljuk 5,8 ml (67,6 mmol) oxalil-klorid és 20 ml diklórmétán oldatát olyan ütemben, hogy a reakció hőmérséklete 25°C alatt legyen. (kb. 15-30 perc). A várható reakcióidő 1-2 óra. A savklorid képzési reakció lejátszódása után kapott reakcióelegyet csepegtető tölcserből 140 ml diklórmétán és 25 ml (290 mmol) metilamin 40%-os vizes oldat 0-5°C-ra hűtött elegyéhez adagoljuk intenzív keverés mellett. A belső hőmérsékletet 0-10°C között tartjuk. Ha az összes savklorid becsepegett, az elegyet 0-10°C-os hőmérsékleten tovább keverjük. A reakció lejátszódása után a csapadékos elegyet 20-25°C-ra melegítjük, és 25 ml vízzel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 1x25 ml diklórmétánnal mossuk, majd az egyesített diklórmétános fázist kb. 80 g súlyig bepároljuk, és 80 ml *n*-hexánt adunk hozzá. A szuszpenziót 30 percig 0-10°C-on kevertetjük, majd szűrjük, 1x10 ml diklórmétán - *n*-hexán 1:1 eleggyel, végül 2x20 ml *n*-hexánnal mossuk. Vákuumban 25°C-on szárítjuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 13,4 g (93%), enantiomer tisztaság: >99.8% ee (királis HPLC).

¹H-NMR (ppm) V-400 (¹H: 400MHz, DMSO-d₆): 8.66br (0.15H); 7.80 br (1H); 6.81 s (1H); 6.78 s (1H); 4.01 dd (1H); 3.70 s (6H); 3.10-3.22 m (2H); 2.61 d (0.66H); 2.66 d (3H)

14. példa

((S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidroklorid (VIII) előállítása

13,0 g (58,8 mmol) **(VII)** (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-N-metil-amidot szuszpendálunk 70 ml vízmentes tetrahydrofuranban, és hozzáadunk 120 ml 1M borán-tetrahydrofuran oldatot. A reakcióelegyet 20-25°C-on kevertetjük míg tiszta oldat lesz, majd 40-50°C-os fürdővel melegítjük. A reakció lezajlása után az oldatot jeges vízzel 0-5°C-ra hűtjük, és lassan 20 ml metanolt adagolunk be. 15 perc utókevertetés után 20 ml 20%-os vízmentes etilacetátos hidrogén-klorid oldatot adagolunk be, és a csapadékos elegyet forraljuk 2 órán keresztül. A forralást abbahagyjuk, a csapadékos elegyet lehűtjük jeges vízzel 0-5°C-ra, ezen a hőfokon keverjük kb. 30 percig, majd szűrjük, mossuk 3x10ml hideg tetrahydrofuranal. Vákuumban 25°C-on szárítjuk.



A kapott cím szerinti termék tömege: 12,5 g (88%).

¹H-NMR: V-800 (¹H: 800MHz, DMSO-d₆): 9.14 br (1H); 6.99 s (1H); 6.80 s (1H); 3.72-3.70 m (7H); 3.28-3.21 m (2H); 3.08 m (1H); 2.94 dd (1H); 2.58 (3H)

15. példa

3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-on oxalát (X, HQ=(COOH)₂) előállítás

50 ml -es lombikba nitrogén áramban bemérünk 10 ml vízmentes 1-metil-2-pirrolidinon (NMP)-t, 1,0 g (3,3 mmol) (IX) klórpropil-dihidro-benzazepinon származékot. Kevertetés közben az oldathoz szobahőmérsékleten beadagolunk 1,2 g (8,25 mmol) nátrium-jodidot,

2,28 g (16,5 mmol) K₂CO₃-ot, 0,73 g (3,0 mmol) (VIII) ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot és 60°C-on kevertetjük. A reakció lejátszódása után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadunk 40 ml desztillált vizet és 30 ml etilacetátot. Kevertetés után a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist még egyszer 30 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist elkeverjük 20 ml 3 N HCl-oldattal, majd a fázisokat elválasztjuk, a vizes-savas fázist 20 ml 4 N NaOH-val lúgosítjuk és 2 x 40 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban kb. 30 ml térfogatra szűkítjük. A bepárlási maradékhoz szobahőmérsékleten kevertetés közben 3 ml metanolban oldott 0,27 g (3 mmol) vízmentes oxálsavat adunk. A szuszpenziót kb. 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, szűrjük, a kristályokat 2x5 kb. 30 ml etilacetáttal mossuk, vákuum szárítószekrényben szárítjuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 1,3 g (76%).

Átkristályosítás

Az előző lépésben kapott 1,2 g (2,2 mmol) (X) 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-on oxalátot 80°C-on oldunk 30 ml etanolban. Szobahőmérsékletre visszahűtve kiválik a termék. 1 órát szobahőmérsékleten kevertetjük, szűrjük, 2x30 ml etanollal mossuk, vákuum szárítószekrényben szárítjuk.

A kapott átkristályosított termék tömege: 1,1 g (83%) dihidrát formájában, amelynek a víztartalma a TG mérés szerint 5,9 %.

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 4,1; 8,2; 10,8; 12,3; 14,0; 14,6; 16,2; 16,5; 17,6; 17,9; 16,8; 20,6; 21,4; 21,6; 22,6; 23,8; 24,8 és 25,7 °2θ.



Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban 3634; 3574; 3010; 2949; 2924; 2841; 1726; 1653; 1516; 1484; 1466; 1418; 1407; 1314; 1274; 1210; 1099; 1072; 1050; 1033; 990; 831; 781 és 502 cm^{-1}

16. példa

Ivabradin hidroklorid (I, HQ=HCl) előállítása

10 g 3-{3-[[[(S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-on oxaláthoz (X, HQ=(COOH)₂) 75 ml 10%-os K₂CO₃-oldatot adunk, majd 5 perc kevertetés után 50 ml etilacetátot. További 5 perc kevertetés után, az elegyet választótölcsérbe mossuk 25 ml etilacetáttal, és a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist további 2×50 ml deszt. vízzel mossuk, majd szárítás nélkül kb. 20 g tömegig bepároljuk. A desztillációs maradékhoz 100 ml metanolt adunk, és kb. 40 g tömegig ismét bepároljuk. A bepárlási maradékhoz hozzáadunk 1,49 ml 37%-os HCl-oldatot, Ar-atmoszféra alatt kevertetjük, majd hozzáadunk 0,84 g 10 % Pd/C-t. A reakcióelegyet hidrogénező reaktorban 6 órán keresztül, 45°C-on, H₂-atmoszférában 10 bar nyomáson kevertetjük. A reakció lezajlása után, a reakcióelegyet szálmentes szűrőn szűrjük, a tiszta oldatot vákuumbepárlással kb. 23 g maradék tömegig. A desztillációs maradékhoz 130 ml acetonitrilt adunk, és ismét betöményítjük kb. 70 g tömegig. A kivált kristályokat tartalmazó szuszpenziót 0°C-ra hűtjük, majd 1 óra kevertetés után szűrjük. A kristályokat 2×5 ml 0°C-os acetonitrillel mossuk. A nuccsnedves kristályos anyaghoz 215 ml acetonitrilt adunk és forraljuk. A forró, enyhén opálos elegyet szálmentes szűrőn szűrjük, majd a tiszta szűrletet kevertetés közben szobahőfokra hűtjük. A kivált fehér kristályokat 0°C-ra hűtjük, majd 1 óra kevertetés után kiszűrjük, kb. 10 ml 0°C-os acetonitrillel mossuk, vákuumban, 40°C-on szárítjuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 7,03 g (77,5%)

17. példa

Ivabradin nitrát (I, HQ=HNO₃) előállítása (I. forma)

4,00 g (8,54 mmol) Ivabradin bázist oldunk 75 ml etanolban. Hozzáadunk 5,17 ml, 104 g/l töménységű vizes salétromsav oldatot (8,54 mmol). Az oldatot vákuumban beszűkítjük, majd 50 ml etanolt adunk a maradékhoz. Az oldatot újra beszűkítjük. Az oldószercserét addig folytatjuk, amíg a termék kristályosodik. Végül 23 g-ra szűkítjük be a szuszpenziót. Az Ivabradin nitrát só szuszpenzióját fél órán keresztül 0-5 °C között kevertetjük, majd szűrjük, kevés hideg etanollal mossuk.



A kapott cím szerinti termék tömege: 4,16 g fehér kristály (92%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 1.93 br (2H); 2.85 br (4H); 3.00 m (2H); 3.07 br (2H); 3.21-3.34 ol (2H); 3.42 m (2H); 3.53 br (1H); 3.62-3.73 m (13H); 3.74-3.85 m (4H); 6.68 s (1H); 6.72 s (1H); 6.81 s (1H); 6.86 br (1H); 9.32 br (1H).

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 5,2; 7,7; 10,3; 11,7; 14,3; 15,0; 16,1; 17,5; 17,8; 18,0; 18,5; 19,2; 20,7; 22,4; 23,2; 25,9 és 26,8 $^{\circ}2\theta$.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3001; 2917; 2833; 1656; 1522; 1486; 1464; 1441; 1384; 1303; 1249; 1219; 1186; 1165; 1104; 1063; 1003; 882; 844 és 827 cm^{-1} -nél.

Jellemző abszorpciós sávok a Raman spektrumban 3070; 2999; 2934; 2918; 2893; 1647; 1607; 1589; 1485; 1442; 1430; 1357; 1318; 1185; 1040; 814; 775; 745; 725; 699 és 507 cm^{-1}

18. példa

Ivabradin nitrát (I, HQ=HNO₃) átkristályosítása (II. forma)

0,30 g, 17. példa szerint előállított, (I, HQ=HNO₃) Ivabradin nitrátot 2 ml etanol:víz=10:1 térfogatarányú elegyben szuszpendálunk, majd 25 °C-on egy hétig kevertetjük. Ezt követően a szuszpenziót szűrjük, majd vákuumban szárítjuk.

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 14,2; 15,6; 16,5; 16,7; 17,7; 18,0; 18,6; 20,0; 22,0; 22,3; 22,9; 23,6; 25,6 és 29,7 $^{\circ}2\theta$.

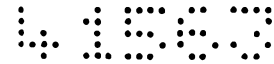
Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3016; 2969; 2941; 2908; 2763; 1613; 1522; 1489; 1467; 1347; 1307; 1250; 1224; 1209; 1183; 1161; 1108; 1060; 1027; 1008; 968; 845; 831; 577 és 509 cm^{-1} .

Jellemző abszorpciós sávok a Raman spektrumban: 3081; 3017; 2969; 2920; 2908; 1609; 1591; 1468; 1449; 1424; 1361; 1313; 1277; 1043; 802; 778; 745; 727; 717; 697 és 486 cm^{-1}

19. példa

Ivabradin hidrobromid (I, HQ=HBr) előállítása

3,00 g (6,17 mmol) Ivabradin bázist oldunk 32 ml etilacetátban. Hozzácsepegtetünk 0,69 ml (1,02 g oldat, 497 mg HBr, 6,15 mmol) 48,7%-os HBr vizes oldatot. A reakcióelegyet forrásig melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A szuszpenziót 256 ml etilacetáttal hígítjuk, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A kristályokat szűrjük, majd vákuumban szárítjuk. A kapott cím szerinti termék tömege: 3,2 g (91%).



Az így nyert Ivabradin HBr sót metanol:etilacetát közegben átkristályosítjuk. 1,17 g sót oldunk 4,5 ml metanolban 60 °C-on, majd az oldatot 40 °C-ra hűtjük, és 8 ml etilacetátot adagolunk hozzá. Ezt követően az oldatot 25 °C-ra hűtjük, és a kristályképződéssel egyidőben 32 ml etilacetátot adagolunk hozzá. A szuszpenziót 1 órát kevertetjük 25 °C-on, majd 0 °C-ra hűtjük, és további 1 órát kevertetjük. A kristályokat szűrjük, és vákuumban szárítjuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 1,05 g.

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 5,0; 12,5; 14,8; 15,2; 15,9; 17,3; 17,5; 17,8; 18,5; 20,0; 20,4; 21,8; 22,6; 23,8; 25,0; 29,7 és 35,1 °2θ.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban 2999; 2930; 2833; 2697; 2643; 2610; 1664; 1522; 1484; 1463; 1418; 1304; 1250; 1219; 1171; 1104; 1062; 1003; 878 és 845 cm⁻¹-nél.

Jellemző abszorpciós sávok a Raman spektrumban 3064; 3012; 2998; 2956; 2948; 2918; 2909; 2891; 1654; 1607; 1588; 1483; 1448; 1431; 1422; 1317; 1190; 1004; 811; 769; 743; 727; 701 és 505 cm⁻¹

20. példa

Ivabradin oxalát (I, HQ=(COOH)₂) előállítása

0,94 g (0,002 mol) Ivabradin-bázist oldunk 5 ml etilacetátban, és szobahőmérsékleten kevertetve hozzáadunk 0,18 g (0,002 mol) vízmentes oxálsavat 1 ml metanollal készített oldatban. Beoldódik, majd 5 percen belül kiválik az oxalát só. Kb. 1 óra kevertetés után a kivált oxalát sót kiszűrjük, 1 ml etil-acetáttal mossuk, levegőn szárítjuk.

A kapott cím szerinti Ivabradin-oxalát tömege: 1,02 g (91%).

Az így nyert Ivabradin oxalát sót aceton:víz elegyből átkristályosítjuk. 1,0 g sót 15 ml aceton:víz=10:1 térfogatarányú elegyben 60 °C-on feloldunk, majd az oldatot 25 °C-ra hűtjük, és 15 ml acetont adagolunk hozzá. A szuszpenziót 1 órát 25 °C-on keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük, és további 1 órát keverjük. A kristályokat szűrjük, és vákuumban szárítjuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 0,8 g.

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 4,7; 7,5; 8,0; 9,2; 10,2; 11,7; 11,9; 12,2; 12,8; 15,1; 15,8; 16,8; 17,3; 17,9; 19,0; 19,3; 20,2; 21,1; 22,1; 22,7; 23,2; 23,8; 24,6 és 27,7 °2θ.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3447; 2961; 2937; 2835; 2692; 1718; 1644; 1521; 1486; 1464; 1406; 1304; 1279; 1249; 1224; 1210; 1184; 1108; 1070; 1031; 1003; 832; 720; 700; 499 és 474 cm⁻¹.



21. példa

Dehidro-Ivabradin nitrát (X, HQ=HNO₃) előállítása

495 mg (1,02 mmol) dehidro-Ivabradin bázist 3 ml etanolban oldunk. Hozzáadunk 0,63 ml 104 g/dm³ koncentrációjú vizes salétromsav-oldatot. Az oldatot vákuumban beszűkítjük, majd a maradékot 5 ml etanollal hígítjuk. Az oldatot vákuumban beszűkítjük. Az oldószercserét kristályosodásig folytatjuk. A sűrű kristály-szuspenziót egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd egy órán keresztül 0-5 °C között. A kristályokat hidegen szűrjük, kevés hideg etanollal mossuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 313 mg (56 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 800 MHz): 1.86 br (2H); 2.79 br (4H); 2.97 br (2H); 3.14m(1H); 3.21m(1H), 3.39 s (2H) 3.52 br (2H); 3.62 m (2H); 3.69-3.72 m (9H); 3.74 s (3H); 6.44 d (1H); 6.45 d (1H); 6.78 s (1H); 6.81 br (1H); 6.88 s (1H); 6.93 s (1H); 9.25 br (1H).

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen 5,2; 7,8; 10,3; 11,5; 14,1; 15,4; 15,9; 17,7; 18,1; 18,8; 19,8; 20,7; 21,9; 22,2; 22,9; 23,4; 24,9 és 27,8 °2θ.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3000; 2949; 2917; 2836; 1661; 1516; 1486; 1466; 1440; 1403; 1384; 1303; 1277; 1215; 1189; 1117; 1097; 1062; 993; 884; 841; 775 és 756 cm⁻¹.

22. példa

Ivabradin hidrojodid só (I, HQ=HI) előállítása

546 mg (1,12 mmol) Ivabradin bázist 6 ml etanolban melegén oldunk. Hozzáadunk 0,155 ml 57%-os vizes hidrogénjodid oldatot. Az oldatot hűtjük, a termék kristályosodik. A szuszpenziót 0-5 °C között fél órán keresztül kevertetjük. A kristályokat szűrjük, kevés, hideg etanollal mossuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 450 mg (65 %).

Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 5,0; 12,5; 14,4; 15,3; 16,3; 17,5; 17,8; 18,5; 19,2; 20,0; 21,8; 22,8; 23,2; 23,9; 25,1; 27,1; 29,2; 31,9 és 35,7 °2θ.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 2998; 2922; 2830; 2724; 2644; 1660; 1521; 1485; 1463; 1439; 1318; 1303; 1249; 1218; 1105; 1071; 1059; 1000; 880; 841; 578 és 505 cm⁻¹.



Jellemző abszorpciós sávok a Raman spektrumban: 3067; 3000; 2956; 2923; 2907; 2893; 2724; 1652; 1606; 1589; 1441; 1430; 1422; 1319; 1184; 967; 812; 744; 724; 699; 505; 472 és 376 cm^{-1} .

23. példa

Ivabradin perklorát só (I, HQ=HClO₄) előállítása

0,92 g (0,002 mol) Ivabradin bázist 4 ml etanolban oldunk és szobahőmérsékleten kevertetve hozzáadunk 0,2 ml (0,002 mol) 60%-os perklórsavat. A perklorát só ragacsosan válik ki, ezért az etanolt eltávolítjuk és a szilárd maradékot 20 ml diizopropil-éterben eldörzsöljük, kiszűrjük, és levegőn szárítjuk. A kapott cím szerinti termék tömege: 0,96 g.

Az így kapott 0,96 g sót 10 ml etanolban elszuszpendáljuk, 90 °C-ra melegítjük, majd 25 °C-ra hűtjük és 4 órát kevertetjük. Majd szűrjük és vákuumban szárítjuk.

A kapott cím szerinti termék tömege: 0,90 g.

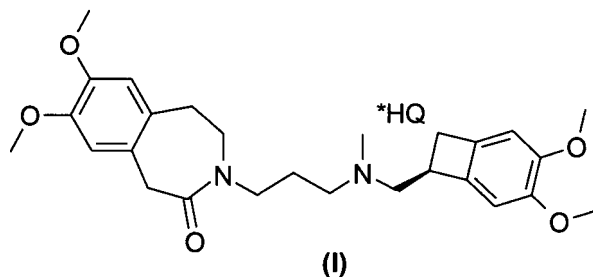
Karakterisztikus reflexiók a röntgen-pordiffrakciós felvételen: 5,1; 9,3; 10,2; 11,7; 12,5; 13,4; 14,1; 14,3; 15,0; 15,4; 16,0; 17,3; 17,8; 18,5; 18,9; 20,1; 21,1; 21,9; 22,4; 22,6; 23,1; 25,2 és $26,5^\circ 2\theta$.

Jellemző abszorpciós sávok az IR spektrumban: 3125; 2997; 2940; 2919; 2833; 1657; 1521; 1485; 1463; 1439; 1318; 1304; 1250; 1222; 1105; 1002; 880; 625; 577 és 506 cm^{-1} .

Jellemző abszorpciós sávok a Raman spektrumban 3073; 2999; 2955; 2935; 2919; 1648; 1606; 1589; 1482; 1441; 1430; 1319; 1184; 930; 812; 772; 744; 723; 697; 625 és 545 cm^{-1} .

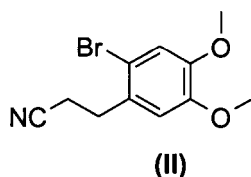
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű Ivabradin sók



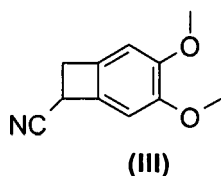
kémiai nevén: 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil]-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on sók előállítására (ahol HQ=HCl, HBr, HI, HNO₃, HClO₄, (COOH)₂), azzal jellemezve, hogy

a) a (II) képletű



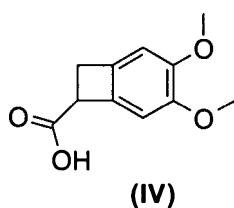
3-(2-brom-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilt R⁴R⁵N-M képletű alkáli-alkilamiddal (amely általános képletben R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, C₁-C₄ egyenes láncú, vagy elágazó láncú alkilcsoport, helyettesített alkilcsoport, vagy R⁴ és R⁵ együttesen C₄-C₆ alkilidéncsoport, amely a nitrogénatommal együtt gyűrűs telített nitrogén-heterociklust, M alkálifémet jelöl) ciklizáljuk, majd

b) a kapott (III) képletű



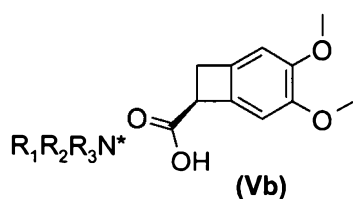
3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonitrilt hidrolizáljuk,

c) a kapott **(IV)** képletű,



3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavat alkalmas $R^1R^2R^3N$ általános képlettel jellemzett királis bázissal - amely általános képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogén atom, királis vagy akirális C_1-C_4 alkilcsoport, helyettesített királis vagy akirális alkilcsoport, királis vagy akirális arilalkilcsoport, illetve $R^1R^2R^3N$ királis bázis jelenthet természetes eredetű alkaloidot és keverékeit, illetve azoknak származékait és a származékok keverékeit - reszolváljuk

d) és a reszolválás során nyert **(Vb)** képletű



diasztereomer sóból a **(VIb)** karbonsavat felszabadítjuk, vagy

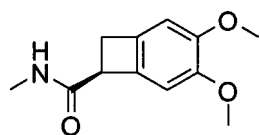
e) ha a diasztereomer sóképzés szűrlete tartalmazza a **(VIb)** sav enantiomert, akkor a szűrletből a **(VIb>>VIa)** izomerkeveréket kinyerjük és átkristályosítással vagy a keverék alkálisójának vagy ammóniumsójának vizes oldatából történő szelektív kicsapással a **VIb** enantiomert és a racém hányadot szétválasztjuk,
majd

f) az izolálással, vagy izolálás nélkül kinyert **(VIb)** képletű



(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsavból *in situ* savkloridot képezünk, és a nem izolált savkloridot metilaminnal reagáltatjuk,

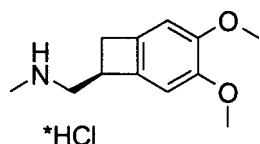
g) az így előállított **(VII)** képletű



(VII)

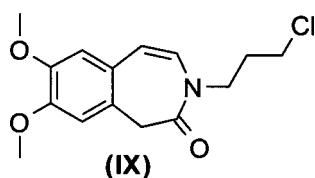
(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-metilamidot redukáljuk, és sóképzéssel kapott

h) (VIII) képletű



(VIII)

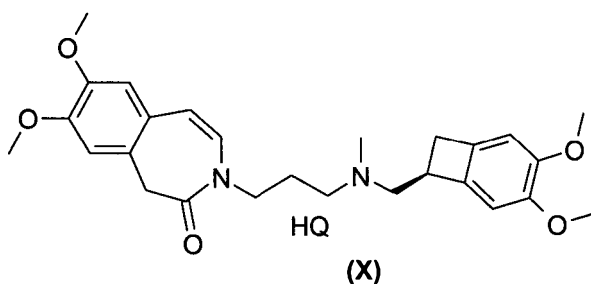
((*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot izoláljuk, a (IX) képletű



(IX)

1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnal reagáltatjuk,

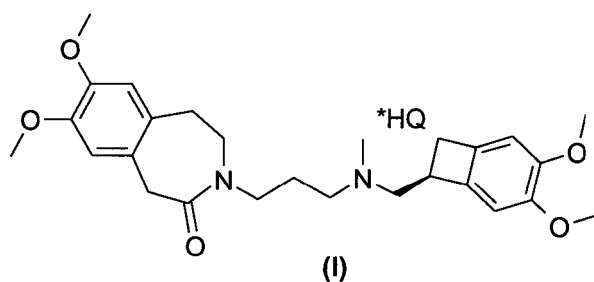
i) majd a kapott (X) képletű



(X)

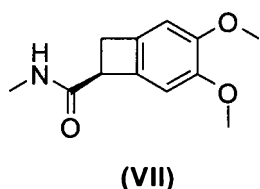
3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on HQ savaddíciós sóból (ahol $HQ=HNO_3$, $(COOH)_2$) a 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on bázist felszabadítjuk, állítjuk elő az (I) képletű Ivabradin sót (ahol $HQ=HCl$, HBr , HI , HNO_3 , $HClO_4$, $(COOH)_2$).

2. Eljárás az (I) képletű Ivabradin sók



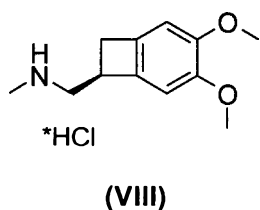
kémiai nevén: 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil]-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on sók előállítására (ahol HQ=HCl, HBr, HI, HNO₃, HClO₄, (COOH)₂), azzal jellemezve, hogy a

a) (VII) képletű enantiomer tiszta

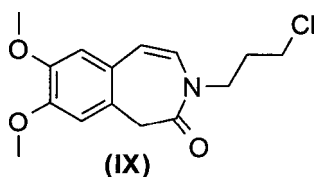


(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-metilamidot redukáljuk, és sóképzéssel a kapott

b) (VIII) képletű

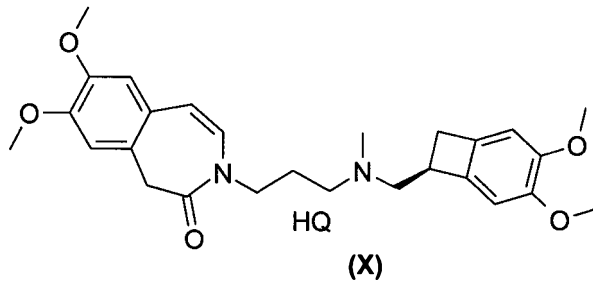


(*(S)*-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-il-metil)-metil-amin hidrokloridot izoláljuk, a (IX) képletű



1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-klór-propánnal reagáltatjuk,

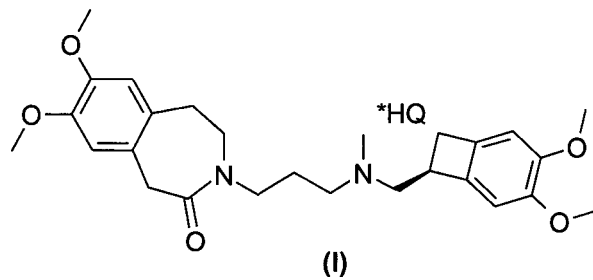
c) majd a kapott (X) képletű



3-[[3-[[[(S)-3,4-dimetoxi-bicyclo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on HQ savaddíciós sóból (ahol HQ=HNO₃, (COOH)₂) a 3-[[3-[[[(S)-3,4-dimetoxi-bicyclo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on bázist felszabadítjuk, majd

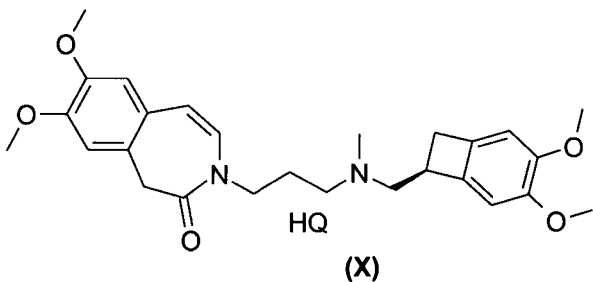
- d) katalitikus hidrogénezés után sóleválasztással állítjuk elő az (I) képletű Ivabradin sót (ahol HQ=HCl, HBr, HI, HNO₃, HClO₄, (COOH)₂).

3. Eljárás az (I) képletű Ivabradin sók



kémiai nevén: 3-[[3-[[[(S)-3,4-dimetoxi-bicyclo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on sók előállítására (ahol HQ=HCl, HBr, HI, HNO₃, HClO₄, (COOH)₂), azzal jellemezve, hogy a

- a) (X) képletű





- 3- $\{3-[(S)-3,4\text{-dimetoxi-biciklo}[4.2.0]\text{okta-}1,3,5\text{-trién-}7\text{-ilmetil)-metil-amino]-propil}\}$ -7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on HQ savaddíciós sóból (ahol $HQ=HNO_3$, $(COOH)_2$) a $3-3-[(S)-3,4\text{-dimetoxi-biciklo}[4.2.0]\text{okta-}1,3,5\text{-trién-}7\text{-ilmetil)-metil-amino]-propil}\}$ -7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-on bázist felszabadítjuk,
- b) a kapott bázisból katalitikus hidrogénezéssel állítjuk elő az $3-3-[(S)-3,4\text{-dimetoxi-biciklo}[4.2.0]\text{okta-}1,3,5\text{-trién-}7\text{-ilmetil)-metil-amino]-propil}\}$ -7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on (Ivabradin) bázist, majd
- c) a bázisból a megfelelő sav hozzáadásával választjuk le az (I) képletű Ivabradin sót. (ahol $HQ=HCl$, HBr , HI , HNO_3 , $HClO_4$, $(COOH)_2$).
4. Az 1. igénypont a) lépése szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy alkáli-alkilamid reagensként lítiumdiizopropil-amidot alkalmazunk.
5. Az 1. igénypont c) lépése szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a racém (IV) savhoz 0,2 – 1,2 ekvivalens mennyiségű $R^1R^2R^3N$ királis bázist adunk.
6. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakcióhoz 0,4-0,6 ekvivalens mennyiségű $R^1R^2R^3N$ királis bázist alkalmazunk.
7. Eljárás a (IV) képletű 3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav előállítására azzal jellemezve, hogy (VIa) képletű (R)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav és (VIb) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav tetszőleges arányú elegyét racemizáljuk.
8. Az (Vb) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav cinkonin só.
9. Az (Vb) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (S)-(-)-1-naftil-etilamin só.
10. Az (Vb) képletű (S)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav (R)-(+)-1-fenil-etilamin só.



11. A **(VIb)** képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav.
12. A **(VII)** képletű (*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-karbonsav-*N*-metilamid.
13. A **(X)** képletű 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metilamino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-on oxalát (**X**, HQ=(COOH)₂).
14. A **(X)** képletű 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciklo[4.2.0]okta-1,3,5-trién-7-ilmetil)-metilamino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-on nitrát (**X**, HQ=HNO₃).
15. Az **(I)** képletű kristályos ivabradin salétromsav só (HQ=HNO₃) I. forma amelyet a következő szilárdfázisú analitikai jellemzők közül egy vagy több jellemez:
- röntgen-pordiffraktogram, jellemző reflexiókkal körülbelül 5,2; 7,7; 16,1; 17,5; 18,5 és 23,2 °2θ diffrakciós szögeknél
 - infravörös spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2917; 1656; 1522; 1303; 1219 és 1104 cm⁻¹ hullámszámoknál
 - Raman spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2918; 1607; 1589; 1318; 1040 és 699 cm⁻¹ hullámszámoknál.
16. Az **(I)** képletű kristályos ivabradin salétromsav só (HQ=HNO₃), II. forma amelyet a következő szilárdfázisú analitikai jellemzők közül egy vagy több jellemez:
- röntgen-pordiffraktogram, jellemző reflexiókkal körülbelül 14,3; 17,7; 22,0; 22,3; 22,9 és 25,6 °2θ diffrakciós szögeknél
 - infravörös spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2908; 1613; 1522; 1347; 1224 és 1060 cm⁻¹ hullámszámoknál
 - Raman spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 3016; 2908; 1609; 1591; 1313 és 1043 cm⁻¹ hullámszámoknál.
17. Az **(I)** képletű kristályos ivabradin hidrobromid só (HQ=HBr), amelyet a következő szilárdfázisú analitikai jellemzők közül egy vagy több jellemez:
- röntgen-pordiffraktogram, jellemző reflexiókkal körülbelül 5,0; 17,8; 18,5; 22,6; 23,8 és 25,0 °2θ diffrakciós szögeknél



- infravörös spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2930; 1664; 1522; 1463; 1219; és 1105 cm^{-1} hullámszámoknál
- Raman spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2948; 2909; 1607; 1588; 1317 és 701 cm^{-1} hullámszámoknál.

18. Az **(I)** képletű kristályos ivabradin oxálsav só (**I**, $\text{HQ}=(\text{COOH})_2$), amelyet a következő szilárdfázisú analitikai jellemzők közül egy vagy több jellemez:

- röntgen-pordiffraktogram, jellemző reflexiókkal körülbelül 4,6; 7,5; 15,1; 16,8; 17,9 és $23,8^\circ 2\theta$ diffrakciós szögeknél
- infravörös spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2835; 1718; 1644; 1521; 1210 és 1108 cm^{-1} hullámszámoknál.

19. Az **(I)** képletű kristályos ivabradin hidrojodid só ($\text{HQ}=\text{HI}$), amelyet a következő szilárdfázisú analitikai jellemzők közül egy vagy több jellemez:

- röntgen-pordiffraktogram, jellemző reflexiókkal körülbelül 5,0; 14,4; 17,5; 17,8; 18,5 és $22,8^\circ 2\theta$ diffrakciós szögeknél
- infravörös spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2922; 2724; 1660; 1521; 1218 és 1105 cm^{-1} hullámszámoknál
- Raman spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2956; 2923; 1606; 1589; 1319 és 699 cm^{-1} hullámszámoknál.

20. Az **(I)** képletű kristályos ivabradin perklórsav só ($\text{HQ}=\text{HClO}_4$), amelyet a következő szilárdfázisú analitikai jellemzők közül egy vagy több jellemez:

- röntgen-pordiffraktogram, jellemző reflexiókkal körülbelül 4,5; 14,0; 15,3; 21,5; 21,9 és $22,4^\circ 2\theta$ diffrakciós szögeknél
- infravörös spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2909; 2834; 1615; 1522; 1096 és 625 cm^{-1} hullámszámoknál
- Raman spektrum, jellemző rezgési sávokkal körülbelül 2943; 2908; 1608; 1424; 1310 és 934 cm^{-1} hullámszámoknál.

2011. 08. 09