



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20141023 T1

HR P20141023 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 223/16 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 05.12.2014.

(21) Broj predmeta: P20141023T

(22) Datum podnošenja zahtjeva: 23.10.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12191902.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 09.11.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2607353 A1
Datum objave europske prijave patenta: 26.06.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2607353 B1
Datum objave europskog patenta: 27.08.2014.

(31) Broj prve prijave: 1103933

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.12.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR
Jean-Luc Renaud, 5 rue des Alouettes, 14112 Bieville-Beuville, FR
Nicolas Pannetier, 8 rue des Carmes, 14000 Caen, FR
Jean-Pierre Lecouve, 93, rue du Docteur Vigné, 76600 Le Havre, FR
**Lucile Vaysse-Ludot, 150, route de Rançon, 76490 Saint-Wandrille-
Rançon, FR**
Solenne Moulin, 3, Place d'Alsdorf, 22000 Saint-Brieuc, FR
PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

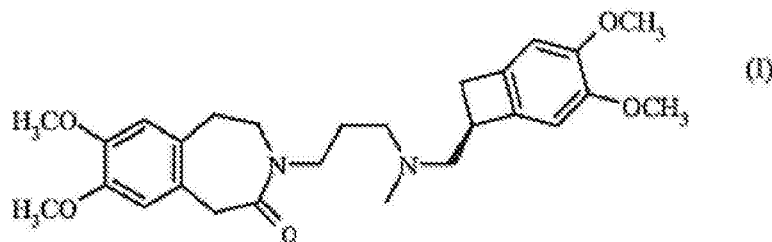
(54) Naziv izuma:

**NOVI POSTUPAK SINTEZE IVABRADINA I NJегоVIH ADICIJSKIH SOLI SA FARMACEUTSKI
PRIHVATLJIVOM KISELINOM**

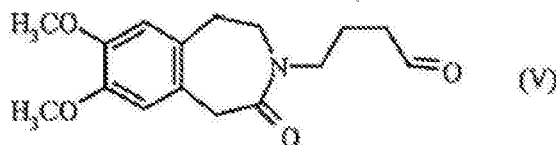
HR P20141023 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

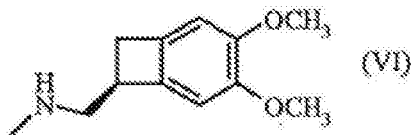
- 5 1. Postupak za sintezu ivabradina formule (I):



naznačen time, da je spoj formule (V):

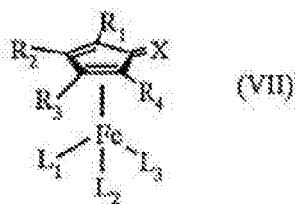


podvrgnut reakciji redukcijske aminacije sa aminom formule (VI):



10

u prisutnosti katalizatora na bazi željeza formule (VII):



pri čemu R_1 , R_2 , R_3 i R_4 neovisno predstavljaju:

- atom vodika, ili
- skupinu - $\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, pri čemu R_5 , R_6 i R_7 neovisno predstavljaju po izboru supstituiranu, ravnu ili razgrananu ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkilnu skupinu ili po izboru supstituiranu aromatičnu ili heteroaromatičnu skupinu, ili
- po izboru supstituiranu aromatičnu ili heteroaromatičnu skupinu, ili
- po izboru supstituiranu, ravnu ili razgrananu ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkilnu skupinu, ili
- skupinu koja privlači elektrone, ili
- amino skupinu koja je alifatska, aromatska, heteroaromatska ili nosi skupinu koja privlači elektrone ili
- alifatsku, aromatsku ili heteroaromatsku eter skupinu,

20

ili parovi R_1 i R_2 , ili R_2 i R_3 , ili R_3 i R_4 tvore, zajedno s atomom ugljika koji ih nosi, 3- do 7-eročlani karbocikl ili heterocikl,

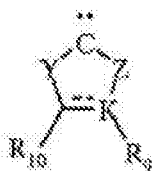
X predstavlja:

25

- atom kisika, ili
- -NH skupinu, ili atom dušika koji je supstituiran s alifatskom, aromatskom, heteroaromatskom ili skupinom koja privlači elektrone ili
- -PH skupinu, ili fosforni atom koji je supstituiran s jednom ili više alifatskih, aromatskih ili skupina koje privlače elektrone, ili
- atom sumpora,

30

L_1 , L_2 i L_3 neovisno predstavljaju karbonil, nitril, izonitril, heteroaromat, fosfin, fosfit, fosfonit, fosforamidit, fosfonit, fosfolan, fosfolen, alifatski amin, aromatski amin, heteroaromatski amin, skupinu koja privlači elektrone i nosi amin, alifatski eter, aromatski eter, heteroaromatski eter, sulfon, sulfoksid ili sulfoksimin skupinu ili N-heterocikličnu karbensku skupinu koja ima jednu od sljedeće dvije formule:



pri čemu Y i Z neovisno predstavljaju atom sumpora ili atom kisika ili skupinu NR_8 i R_8 predstavlja po izboru supstituiranu alkil skupinu ili po izboru supstituiranu aromatsku ili heteroaromatsku skupinu,

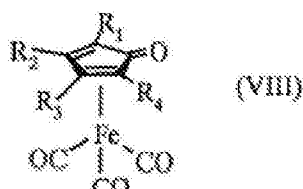
K predstavlja atom ugljika ili atom dušika,

R_9 i R_{10} neovisno predstavljaju atom vodika, po izboru supstituiranu alkilnu skupinu, po izboru supstituiranu aromatičnu ili heteroaromatičnu skupinu, atom halogena, alifatsku, aromatsku ili heteroaromatsku etersku skupinu, alifatsku, aromatsku ili heteroaromatsku amino skupinu, ili par R_9 i R_{10} tvori zajedno s atomima koji ih nose, 3- do 7-člani karbocikl ili heterocikl, ili



pri čemu R_{11} i R_{12} neovisno predstavljaju po izboru supstituiranu alkilnu skupinu ili po izboru supstituiranu aromatsku ili heteroaromatsku skupinu, a n je 1 ili 2, u prisutnosti ili bez trimetilamin N-oksida, pod tlakom dihidrogena od 1 do 20 bara, u organskom otapalu ili smjesi organskih otapala, pri temperaturi od 25 do 100°C.

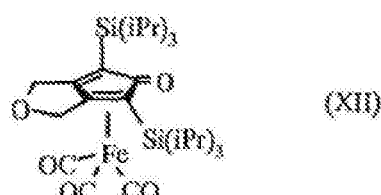
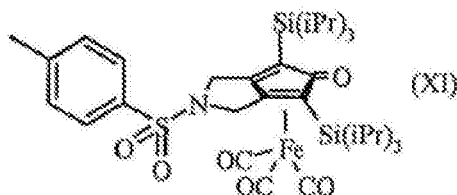
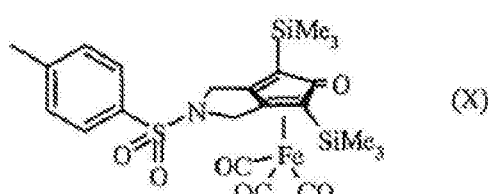
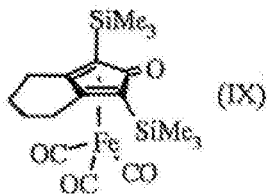
2. Postupak sinteze u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da katalizator na bazi željeza ima sljedeću opću formulu:



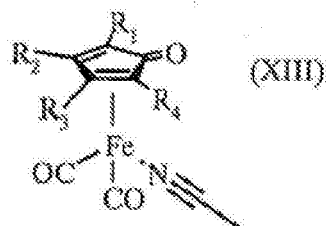
pri čemu R_2 i R_3 svaki predstavlja atom vodika ili pak zajedno s atomom ugljika koji ih nosi, tvori 3 do 7-člani karbocikl ili heterocikl, a R_1 i R_4 neovisno predstavljaju:

- bilo skupinu $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, pri čemu R_5 , R_6 i R_7 neovisno predstavljaju po izboru supstituiranu, ravnu ili razgrananu (C_1 - C_6)alkil skupinu ili po izboru supstituiranu arilnu skupinu,
- ili po izboru supstituiranu aromatsku ili heteroaromatsku skupinu,
- ili po izboru supstituiranu, ravnu ili razgrananu (C_1 - C_6)alkil skupinu.

3. Postupak sinteze u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da je katalizator na bazi željeza odabran između:



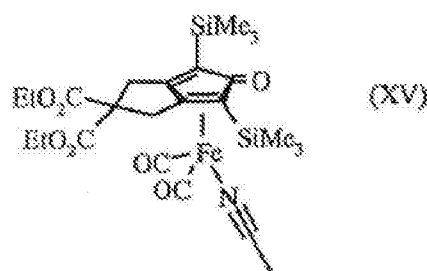
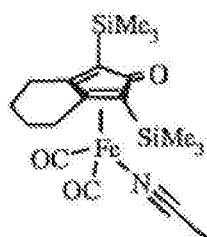
4. Postupak sinteze u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da katalizator na bazi željeza ima sljedeću opću formulu:



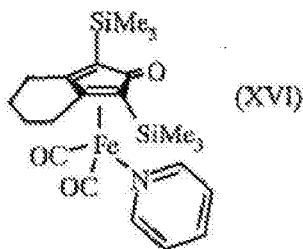
pri čemu R_2 i R_3 predstavljaju atom vodika ili pak zajedno s atomom ugljika koji ih nosi, tvore 3 do 7-člani karbocikl ili heterocikl, a R_1 i R_4 neovisno predstavljaju:

- bilo skupinu $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, pri čemu R_5 , R_6 i R_7 neovisno predstavljaju po izboru supstituiranu, ravnu ili razgrananu ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkilnu skupinu ili po izboru supstituiranu aromatsku ili heteroaromatsku skupinu,
- ili po izboru supstituiranu aromatsku ili heteroaromatsku skupinu,
- ili po izboru supstituiranu, ravnu ili razgrananu ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkil skupinu.

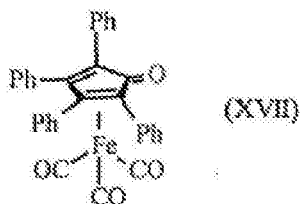
5. Postupak sinteze u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačen time**, da je katalizator na bazi željeza je odabran između:



6. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da katalizator na bazi željeza ima sljedeću formulu:



7. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da katalizator na bazi željeza ima sljedeću formulu:



8. Postupak sinteze u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time**, da je količina katalizatora korištenog u reakciji reduksijske aminacije od 1 mol% do 10 mol% u odnosu na aldehyd.
9. Postupak sinteze u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time**, da je količina N-oksida korištenog u reakciji reduksijske aminacije od 0 do 3 ekvivalenta u odnosu na katalizator.
10. Postupak sinteze u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time**, da je količina trimetilamin N-oksida koji se koristi u reakciji reduksijske aminacije od 0,5 do 1,5 ekvivalenta u odnosu na katalizator.
11. Postupak sinteze u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačen time**, da je tlak dihidrogena u reakciji reduksijske aminacije od 1 do 10 bara.
12. Postupak sinteze u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačen time**, da je otapalo u reakciji reduksijske aminacije alkohol.
13. Postupak sinteze u skladu s patentnim zahtjevom 12, **naznačen time**, da je otapalo u reakciji reduksijske aminacije etanol.
14. Postupak sinteze u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 13, **naznačen time**, da je temperatura reakcije reduksijske aminacije od 50 do 100°C.