مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٣٣١٦
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٥/٠٥/٠١ هـ
الموافـــق: ٢٠١٤/٠٣/٠٢ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: جان- لويس بيجليون، أيميي ديسنجيس، بيرنارد سيركيز

[73] مالك البراءة: لي لابوراتوريز سيرفير
عنوانه: ١٢، بليس دي لا ديفينس، اف- ٩٢٤١٥، كوربيفوا سيدكس، فرنسا
جنسيته: فرنسية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١١٠٣١٠٢٣٩

[22] تاريخ الإيداع: ١٤٣١/٠٤/١٣ هـ
الموافق: ٢٠١٠/٠٣/٢٩ م

[30] بيانات الأسبقية:

FR	٠٩/٠١٥٥٦	٢٠٠٩/٠٣/٣١ م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8):
C07D 223/016, A61K 031/055

[56] المراجع:

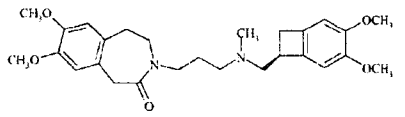
GB	١١٤٠٠٤٩	١٩٦٩/٠١/١٥م
EP	٠٥٣٤٨٥٩	١٩٩٣/٠٣/٣١م
WO	٢٠٠٥/١١٠٩٩٣	٢٠٠٥/١١/٢٤م

اسم الفاحص: منير بن محمد الرويلي

[54] اسم الاختراع: عملية جديدة لتصنيع الإيڤابرادين، وأملاح الإضافة لهذا المركب مع حمض مقبول دوائياً

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

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بعملية لتصنيع الإيڤابرادين synthesis of ivabradine ذو الصيغة (I):



(I)

وأملاح الإضافة لهذا المركب مع حمض acid مقبول دوائياً.

عدد عناصر الحماية (٧)

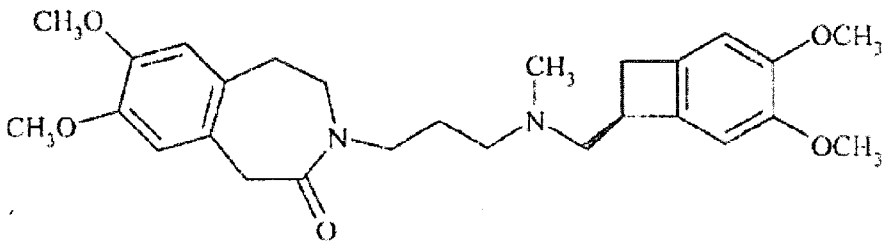
عملية جديدة لتصنيع الإيڤابرادين ، وأملاح الإضافة لهذا المركب مع حمض مقبول دوائياً

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

الوصف الكامل

خلفية الاختراع:

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع الإيڤابرادين synthesis of ivabradine ذو الصيغة (I):



(I).

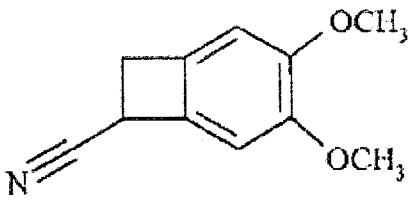
أو :

3-{3-[{[(7*S*)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]-propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one

كما يتعلق الاختراع بأملاح الإضافة لهذا المركب، مع حمض مقبول دوائياً، وهيدراته hydrates.

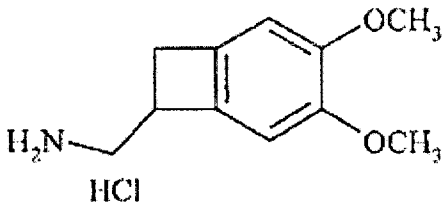
إن مركب ivabradine ، وأملاحه الإضافية مع حمض مقبول دوائياً، وتحديداً hydrochloride هذا المركب، يتميز بخصائص دوائية وعلاجية ذات قيمة عالية جداً، وتحديداً الخصائص المتعلقة ببطء ضربات القلب، مما يجعل تلك المركبات مفيدة في العلاج أو الوقاية من مختلف الحالات السريرية لاسيما عضلة القلب myocardial ischaemia مثل حالات الذبحة الصدرية angina pectoris ،

واحتشاء عضلة القلب والاضطرابات النظمية ذات الصلة myocardial infarct and associated rhythm disturbances ، وأيضاً الحالات المرضية المختلفة التي تشتمل على اضطرابات نظامية القلب involving rhythm disturbances ، وتحديداً اضطرابات نظامية الأذين supraventricular rhythm disturbances وقصور عضلة القلب heart failure. وفي براءة الاختراع الأوروبية رقم ٠٥٣٤٨٥٩ تم وصف عمليات التحضير والاستخدام العلاجي لمركب ivabradine وأملاح الإضافة لهذا المركب مع حمض مقبول دوائياً، وتحديداً hydrochlorideهذا المركب. وتصف هذه البراءة عملية تصنيع الإيڤابرادين هيدروكلوريدsynthesis of ivabradine hydrochloride بدءاً من مركب الصيغة (II):



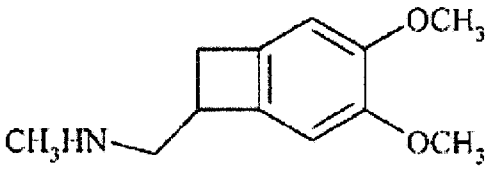
(II),

والذي يخضع لتفاعل اختزال لإنتاج مركب الصيغة (III):



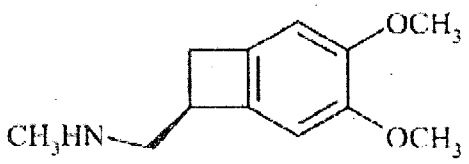
(III),

ويتحول هذا المركب إلى مركب الصيغة (IV):



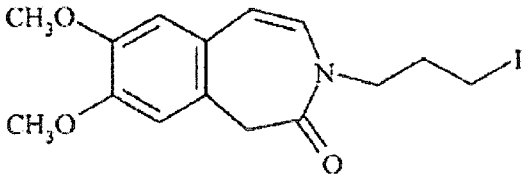
(IV),

حيث تتم إذابة هذا المركب لإنتاج مركب الصيغة (V):



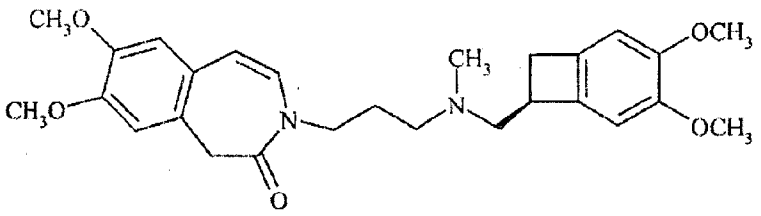
(V),

والذي يتفاعل مع مركب الصيغة (VI):



(VI)

وذلك لإنتاج مركب الصيغة (VII):



(VII),

وعند إجراء عملية الهدرجة الحفزية لهذا المركب يتم هنا إنتاج ivabradine الذي يتحول بعد ذلك إلى هيدروكلوريد.

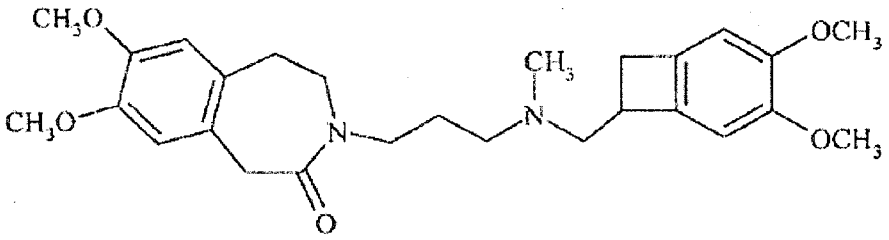
وتتمثل مساوئ هذا النظام التصنيعي في إنتاج ivabradine بنسبة تقدر فقط بنحو ٠,٥٪.

وفيما يتعلق بالقيمة الدوائية لهذا المركب، فمن الضروري أن تكون هناك إمكانية للحصول عليه بعملية تصنيع فعالة تؤدي إلى إنتاج ivabradine بكمية جيدة.

الوصف العام للاختراع

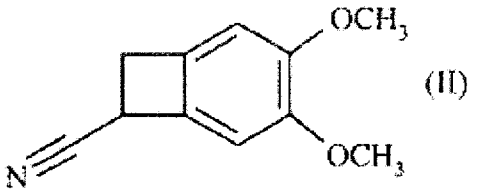
يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتصنيع مركب له الصيغة (VIII)

في صورة راسيمية racemic أو نشطة ضوئياً optically active :



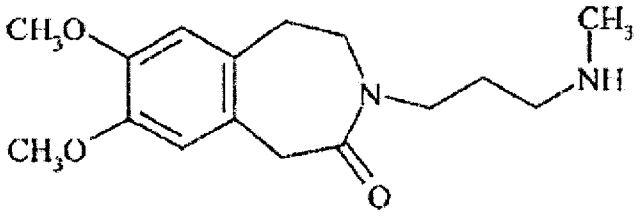
(VIII),

وفي هذه العملية يتم تفاعل مركب الصيغة (II) في صورته الراسيمية racemic أو النشطة ضوئياً optically active :



(II)

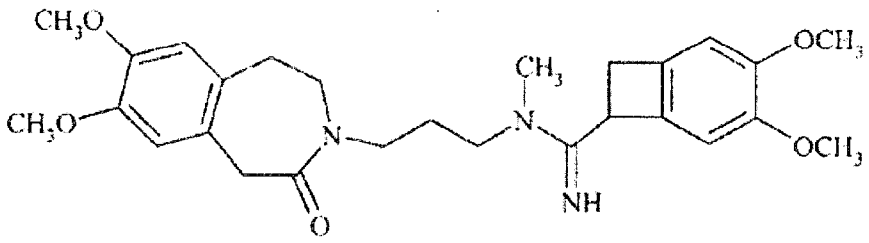
مع مركب الصيغة (IX):



(IX)

في وجود ملح أو معدن انتقالي transition metal أو لانثانيد lanthanide في مذيب solvent ، وذلك للحصول على مركب الصيغة (X) في صورته الراسيمية racemic أو النشطة ضوئياً

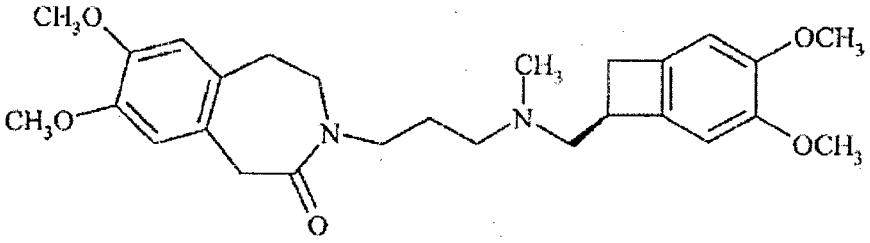
: optically active



(X).

ويتحول هذا المركب إلى مركب الصيغة (VIII) بتأثير عامل مانح للهيدريد hydride donor agent

وفي تجسيد مفضل في هذا الاختراع، يكون مركب الصيغة (II) في صورة نشطة ضوئياً optically active ، وبتحديد أكثر يكون المركب (II) في الصورة (S)، حيث أنه عند تفاعل مركب الصيغة (X) مع العامل المانح للهيدريد hydride donor agent ، ينتج عن ذلك ivabradine ذو الصيغة (I)، وهو عبارة عن حالة خاصة لمركبات الصيغة (VIII):



(I),

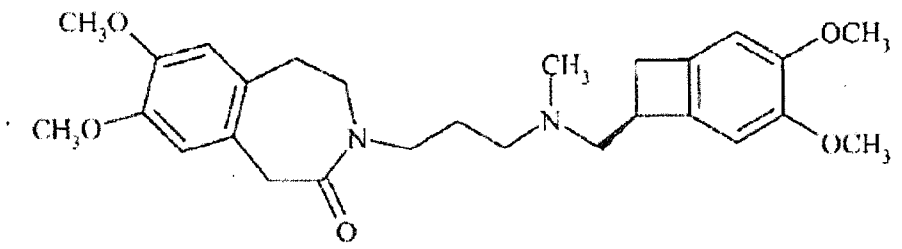
وقد يتحول هذا المركب اختيارياً إلى أملاح الإضافة للمركب مع حمض مقبول دوائياً ويتم اختياره من :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid,

trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid and camphoric acid

وإلى hydrates المركب.

وفي تجسيد آخر مفضل في الاختراع الحالي، يكون مركب الصيغة (II) في صورة راسيمية. وبعد تفاعل مركب الصيغة (X) مع العامل المانح للهيدريد hydride donor agent تأتي خطوة أخرى يتحلل فيها مركب الصيغة (VIII) ضوئياً للحصول بذلك على ivabradine ذو الصيغة (I):



(I),

وقد يتحول هذا المركب اختيارياً إلى أملاح الإضافة للمركب مع حمض مقبول دوائياً ويتم اختياره من :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid and camphoric acid

وإلى hydrates المركب.

ومن بين أملاح معدن انتقالي transition metal أو لانثانيد lanthanide التي يمكن استخدامه في

التفاعل بين مركب الصيغة (II) وبين مركب الصيغة (IX) نذكر هنا - دون حصر :

copper(I) chloride, copper(I) bromide, copper(I) iodide, yttrium(III) trifluoromethanesulphonate, lanthanum(III) trifluoromethanesulphonate, praseodymium(III) trifluoromethanesulphonate, neodymium(III) trifluoro-methanesulphonate, samarium(III) trifluoromethanesulphonate, europium(III) trifluoro-methanesulphonate, gadolinium(III) trifluoromethanesulphonate, terbium(III) trifluoro-methanesulphonate, dysprosium(III) trifluoromethanesulphonate, holmium(III) trifluoro-methanesulphonate, erbium(III) trifluoromethanesulphonate and lutetium(III) trifluoro-methanesulphonate.

وتعطى الأفضلية لملح المعدن الانتقالي المستخدم في التفاعل بين مركب الصيغة (II) ومركب الصيغة (IX)، وهو copper(I) chloride.

ومن بين المذيبات التي يمكن استخدامها لإجراء التفاعل بين مركب الصيغة (II) ومركب الصيغة (IX) نذكر هنا - دون حصر - ما يلي:

- المذيبات الكحولية alcoholic solvents ، وتحديداً methanol ، و ethanol ، و isopropanol
- dimethyl sulphoxide (DMSO)
- *N*,*N*-dimethylformamide (DMF)
- N- *N*-methylpyrrolidone (NMP).

وتعطى الأفضلية للمذيب المستخدم لإجراء التفاعل بين مركب الصيغة (II) وبين مركب الصيغة

(IX)، وهو methanol .

ومن بين العوامل المانحة للهيدريد hydride donor agents والتي يمكن استخدامها لتحويل مركب الصيغة (X) إلى مركب الصيغة (VIII) نذكر هنا – دون حصر :

sodium tetraborohydride, sodium cyanoborohydride، وأيضاً المركبات المعقدة المكونة من borane-morpholine and borane-dimethylamine.

وتعطى الأفضلية للعامل المانح للهيدريد hydride donor agent والمستخدم لتحويل مركب الصيغة (X) إلى مركب الصيغة (VIII)، وهو sodium tetraborohydride.

ومن بين المذيبات التي يمكن استخدامها لتحويل مركب الصيغة (X) إلى مركب الصيغة (VIII) نذكر هنا – دون حصر – ما يلي:

- المذيبات الكحولية alcoholic solvents ، وتحديداً methanol ، ethanol و isopropanol ؛
- *N*,*N*-dimethylformamide (DMF)؛
- *N*-methylpyrrolidone (NMP).

وتعتبر مركبات الصيغة (X) في صورتها الراسيمية racemic أو النشطة ضوئياً optically active من المنتجات الجديدة التي يستفاد منها في تصنيع مركبات وسيطة في الصناعات الكيميائية أو الدوائية، وتحديداً في تصنيع الإيفابرادين synthesis of ivabradine ، وأملاح الإضافة لهذا المركب مع حمض مقبول دوائياً، وهيدراته، كما أنها تكون في حد ذاتها جزءاً متمماً للاختراع الحالي.

الوصف التفصيلي

وفيما يلي أمثلة لتوضيح الاختراع:

قائمة الاختصارات:

IR= تحت الحمراء

مثال رقم ١:

3-{3-[[(3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl]-(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one

خطوة ١:

N-[3-(7,8-dimethoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-*3H*-3-benzazepin-3-yl)propyl]-3,4-dimethoxy-*N*-methylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carboximidamide

في جو من nitrogen ، تمت إذابة ٢ جم (١٠,٦ ملي مول) من مركب :

3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carbonitrile في ١٠ مل من methanol . وإلى المحلول الناتج، تمت إضافة ١,٣ جرام (١٢,٧ ملي مول، ١,٢ مكافئ) في copper(I) chloride (درجة النقاء = ٩٩٪). وبعد ذلك تمت إضافة ٤,٦ جرام (١٥,٩ ملي مول، ١,٥ مكافئ) من مركب :

7,8-dimethoxy-3-[3-(methylamino)propyl]-1,3,4,5-tetrahydro-*2H*-3-benzazepin-2-one مذاباً في ٢٠ مل من methanol ، وذلك في شكل قطرات. وقد تم تسخين خليط التفاعل إلى درجة

الارتجاع لمدة ٢٤ ساعة، ثم برد الخليط إلى درجة صفر°م وتمت إضافة حمض الهيدروكلوريك المركز وصولاً إلى رقم هيدروجيني (pH) قدره ٢، مع التقليب لمدة ١٠ دقائق بغرض فك ارتباط أملاح النحاس. وقد تم إيصال الرقم الهيدروجيني (pH) إلى القيمة ٨ عن طريق إضافة ٢٠٪ محلول مائي من sodium hydroxide ، وتم استخلاص الطور المائي بواسطة الداي dichloromethane ، ثم جفف بواسطة $MgSO_4$ وتم ترشيحه وتبخيره إلى حد الجفاف. وقد تم الحصول على ٦,٤ جرام من زيت يحتوي على ٣٥٪ من المنتج المتوقع في خليط مع ٢١٪ أمين بادئ starting amine ، وتم بعد ذلك استخدام هذا الزيت في الخطوة التالية بدون تنقية.

خطوة ٢:

3-{3-[[(3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl](methyl)amino]-propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one

تمت إذابة ٦,٤ جرام من المنتج في الخطوة ١ في ٦٥ من methanol ، ثم أضيف ٤٨١ مجم (١٢,٧ ملي مول، ١,٢ مكافئ) من sodium tetraborohydride تحت درجة ٢٥°م مع التقليب طوال الليل تحت درجة حرارة الجو المحيطة. وقد أضيفت بعد ذلك كمية قدرها ٢٦ مل من محلول مائي ٢٠٪ من sodium hydroxide و ١٠٠ مل من dichloromethane مع التقليب بشدة لمدة ١٥ دقيقة. وبعد ذلك تم غسل الطور العضوي بالماء، ثم جفف بواسطة $MgSO_4$ وتم ترشيحه وتبخيره إلى حد الجفاف، للحصول بذلك على ٦,٦ جرام من الزيت، ثم نقي هذا الزيت بواسطة كروماتوجراف وميضي على ٣٠٠ جرام من السيليكا (مادة الفصل التتابعي = dichloromethane/ethanol/NH_4OH بنسبة ٩٠: ١٠: ١)، للحصول على ١,٦ جرام من منتج العنوان في شكل زيت، حيث تمت بلورته تحت درجة حرارة الجو المحيطة.

المنتج = ٣٣٪ (على خطوتين).

IR (نقي): ٧= ١٦٣٣، ٨٣١، ٦٧٢سم$^{-١}$.

مثال رقم ٢:

3-{3-[{[(7S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]-methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one hydrochloride

تم فصل ٢,١ جرام من المركب الراسيمي racemic المتحصل عليه في المثال أعلاه على عمود ٦٠سم × ٦٠ مم معبأ بكمية قدرها ٢,١ كجم من طور Chiralpak® AD (حجم الجسيمات = ٢٠ ميكرومتر). وقد كانت مادة الفصل التتابعي المستخدمة عبارة عن خليط من ethanol/acetonitrile/diethylamine بنسبة ١٠: ٩٠: ٠,١ بالحجم بمعدل تدفق قدره ٥٠ مل/دقيقة. وقد استخدم كاشف الأشعة فوق البنفسجية بطول موجه قدره ٢٨٠ نانومتر.

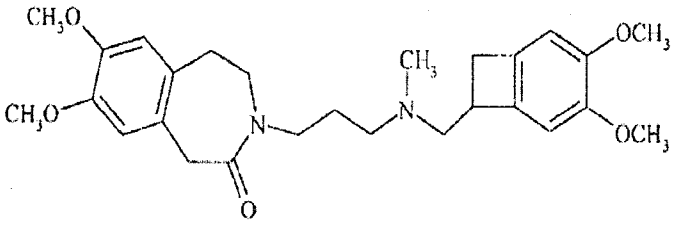
وقد تم الحصول على ٠,٩٥ جرام من المتشاكل في الصورة (R) وفي شكل عجينة بيضاء، ثم الحصول على ٠,٩٥ جرام من المتشاكل في الصورة (S) وذلك أيضاً في شكل عجينة بيضاء.

وبعد ذلك تم الحصول على hydrochloride المتشاكل في الصورة (S) باستخدام الإجراءات التي تم وصفها في البراءة الأوروبية رقم ٠٥٣٤٨٥٩ (مثال -٢، الخطوة -هـ).

عناصر الحماية

١ ١ - عملية لتصنيع مركب له الصيغة (VIII) في صورة راسيمية racemic أو نشطة ضوئياً

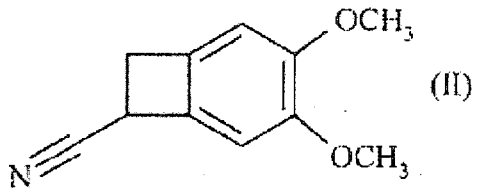
٢ optically active :



٣ (VIII).

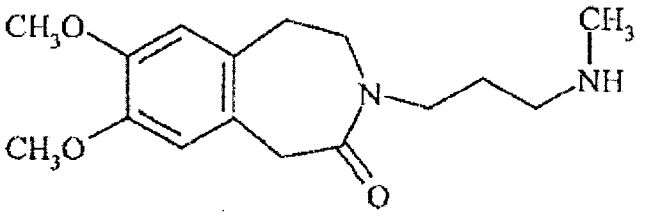
٤ وفي هذه العملية يتم تفاعل مركب الصيغة (II) في صورته الراسيمية racemic أو النشطة

٥ ضوئياً optically active :



٦ (II)

٧ مع مركب الصيغة (IX):

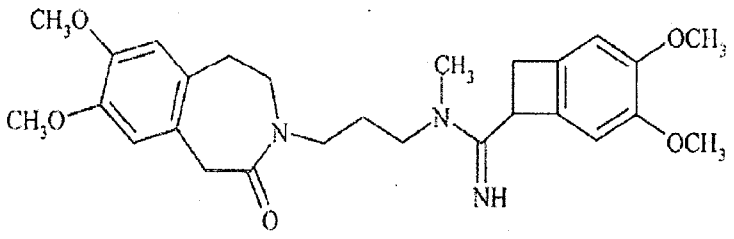


٨ (IX)

٩ في وجود ملح أو معدن انتقالي transition metal أو لانثانيد lanthanide في مذيب solvent

١٠ وذلك للحصول على مركب له الصيغة (X) في صورته الراسيمية racemic أو النشطة

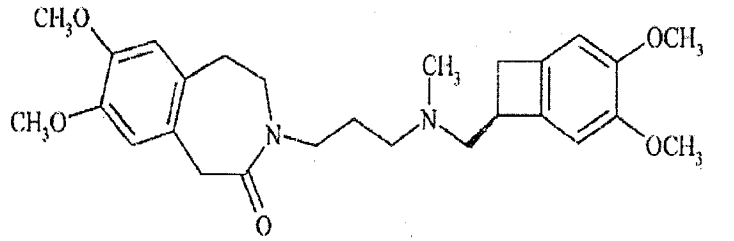
١١ ضوئياً optically active :



(X),

ويتحول هذا المركب إلى مركب الصيغة (VIII) بتأثير عامل مانح للهيدريد hydride donor agent .

٢- عملية التصنيع وفق عنصر الحماية ١، وفيها يكون المركب (II) في الصورة (S)، حيث أنه عند تفاعل مركب الصيغة (X) مع العامل المانح للهيدريد hydride donor agent ، ينتج عن ذلك ivabradine ذو الصيغة (I)، وهو عبارة عن حالة خاصة لمركبات الصيغة (VIII):



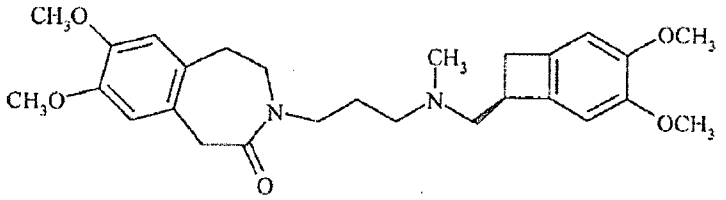
(I),

وقد يتحول هذا المركب اختيارياً إلى أملاح الإضافة للمركب مع حمض مقبول دوائياً ويتم اختياره من :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid and camphoric acid

وإلى hydrates المركب.

٣ - عملية التصنيع وفق عنصر الحماية ١، وفيها يكون مركب الصيغة (II) عبارة عن مركب راسيمي racemic ، كما أن تفاعل مركب الصيغة (X) مع العامل المانح للهيدريد hydride donor agent يكون متبوعاً بخطوة للتحلل الضوئي لمركب الصيغة (VIII) المتحصل عليه في شكل راسيمي racemic ، وذلك لإنتاج ivabradine ذو الصيغة (I):



(I).

ويمكن تحويل هذا المركب إلى أملاح إضافة مع حمض مقبول دوائياً يختار من :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid and camphoric acid

وإلى hydrates المركب.

٤- عملية التصنيع وفق أي من عناصر الحماية من ١ إلى ٣، حيث يكون ملح معدن انتقالي transition metal أو لانثانيد lanthanide المستخدم لإجراء تفاعل مركب الصيغة (II) مع مركب الصيغة (IX) مختاراً من:

copper(I) chloride, copper(I) bromide, copper(I) iodide, yttrium(III) trifluoromethanesulphonate, lanthanum(III) trifluoromethanesulphonate, praseodymium(III) trifluoromethanesulphonate, neodymium(III) trifluoromethane-sulphonate, samarium(III) trifluoromethanesulphonate, europium(III) trifluoro-methanesulphonate, gadolinium(III) trifluoromethanesulphonate, terbium(III)

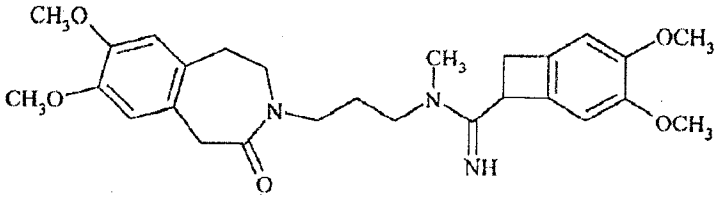
trifluoromethanesulphonate, dysprosium(III) trifluoromethanesulphonate, holmium(III) trifluoromethanesulphonate, erbium(III) trifluoromethanesulphonate and lutetium(III) trifluoromethanesulphonate.

٥ – عملية التصنيع وفق اي من عناصر الحماية من ١ إلى ٤، وفيها يكون المذيب المستخدم في التفاعل بين مركب الصيغة (II) ومركب الصيغة (IX) مختاراً من: المذيبات الكحولية alcoholic solvents ، و dimethyl sulphoxide ، و N,N-dimethylformamide ، و N-methylpyrrolidone .

٦– عملية التصنيع وفق أي من عناصر الحماية من ١ إلى ٥، وفيها يكون العامل المانح للهيدريد hydride donor agent المستخدم في تحويل مركب الصيغة (X) إلى مركب الصيغة (VIII) مختاراً من:

sodium tetraborohydride, sodium cyanoborohydride ، ومركب معقد يتكون من borane-morpholine ، ومركب معقد يتكون من borane-dimethylamine.

٧– مركب الصيغة (X) في شكل راسيمي racemic أو نشط ضوئياً optically active:



(X).