



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117655** (13) **C2**

(51) МПК (2018.01)

**C07D 223/14** (2006.01)**C07B 57/00****C07B 61/00****C07C 253/30** (2006.01)**C07C 255/37** (2006.01)

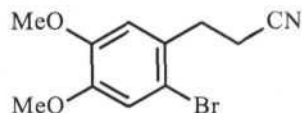
МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 11936</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Марія дель Пілар Карранза (ES), Марія Ізабель Гарсія Аранда (ES), Хосе Лоренцо Гонзалес (ES), Фредерік Санчез (ES)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>10.10.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ,</b> 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.09.2018</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12.59745</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/138625 A1, 10.11.2011 WO 2011/008597 A1, 20.01.2011 A practical synthesis of 1-cyano-4,5-dimethoxybenzocyclobutene / Sheng Yin Zhao et. al. // Journal of chemical research. – 2009. - № 7, стор. 421 A facile synthesis of 4-substituted 3a, 4, 5, 9b-tetrahydrobenz[e]isoindolines / Kenneth D. Paull et al. // Journal of organic chemistry. – 1972. – Vol. 37. – № 21, стор. 3375
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12.10.2012</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>FR</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.09.2018, Бюл.№ 17</b>	

**(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ 3-(2-БРОМО-4,5-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)ПРОПАННІТРИЛУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ В СИНТЕЗІ ІВАБРАДИНУ ТА ЙОГО АДИТИВНИХ СОЛЕЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЮ КИСЛОТОЮ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу синтезу сполуки формули (I):



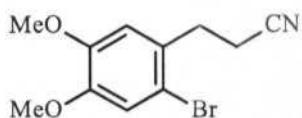
, (I)

а також її використання в синтезі івабрадину, його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів.

**UA 117655 C2**



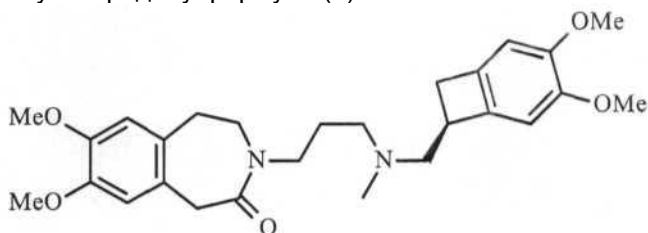
Даний винахід стосується способу синтезу (3-(2-бром-4,5-диметоксифеніл)пропаннітрилу формули (I):



(I)

і його застосування у синтезі івабрадину, і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

Сполука формули (I), одержана згідно із способом даного винаходу, є придатною для синтезу івабрадину формули (II):



(II)

або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил](метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону,

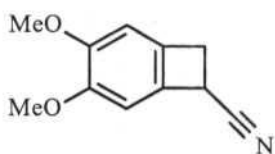
який може бути перетворений на його адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою, вибраною із соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, молочної кислоти, піровиноградної кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, щавлевої кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти і камфорної кислоти, і на його гідрати.

Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і, зокрема, його гідрохлорид, мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, зокрема, брадикардичні властивості, які роблять ці сполуки корисними для лікування або профілактики різних клінічних станів ішемії міокарду, таких як стенокардія, інфаркт міокарду і пов'язаних порушень серцевого ритму, а також різних патологій, які включають порушення ритму, зокрема, суправентрикулярні порушення ритму, і серцевої недостатності.

Адитивна сіль івабрадину з фармацевтично прийнятною кислотою може бути приготовлена, починаючи з кислоти, вибраної із соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, молочної кислоти, піровиноградної кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, щавлевої кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти і камфорної кислоти.

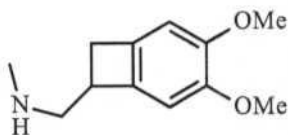
Приготування і терапевтичне застосування івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, і, зокрема, його гідрохлориду були описані в Європейському патенті EP 0 534 859.

Зазначений патент описує приготування івабрадину, починаючи з 3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-карбонітрилу формули (III):



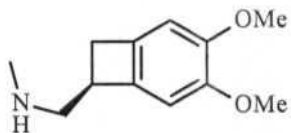
(III)

який потім перетворюють на сполуку формули (IV):



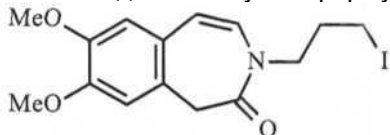
(IV)

яка розщеплюється з одержанням сполуки формули (V):



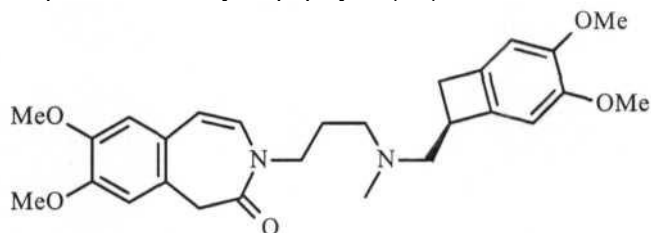
, (V)

яка взаємодіє зі сполукою формули (VI):



(VI)

5 з одержанням сполуки формули (VII):



, (VII)

каталітична гідрогенізація якої дає вихід івабрадину, який потім перетворюється на його гідрохлорид.

10 Приготування сполуки формули (III), починаючи зі сполуки формули (I), описується в документі Tetrahedron 1973, 29, стор. 73-76.

Зазначений документ також описує шлях синтезу для сполуки формули (I), починаючи з 2-бром-4,5-диметоксибензальдегіду, у три етапи із загальним виходом 65 %.

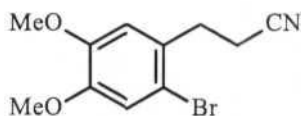
15 Приготування сполуки формули (I) шляхом виконання реакції бромовання 3-(3,4-диметоксифеніл)пропаннітрилу за присутності диброміну в оцтовій кислоті описується в роботі J. Org. Chem 1972, том 37, номер 21, стор. 3374-3376, з виходом 48 %.

Пізніше Zhao et al. описали синтез сполуки формули (I), починаючи з 3,4-диметоксибензальдегіду, в три етапи із загальним виходом 51 % (CN101 407 474 A і J. Chem. Res. 2009, 7, стор. 420-422).

Сполука формули (I) є ключовою проміжною сполукою в синтезі івабрадину.

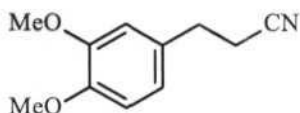
20 Враховуючи промислову цінність івабрадину і його солей, було необхідно знайти ефективний спосіб одержання 3-(2-бром-4,5-диметоксифеніл)пропаннітрилу формули (I) з гарним виходом.

Даний винахід стосується способу синтезу сполуки формули (I):



, (I)

25 який характеризується тим, що сполуку формули (VIII):



(VIII)

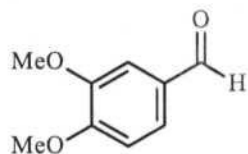
піддають дії N-бромсукциніміду за присутності органічного розчинника для одержання сполуки формули (I).

30 Серед органічних розчинників, які можуть використовуватись для здійснення перетворення сполуки формули (VIII) на сполуку формули (I), можуть бути згадані, без будь-яких обмежень, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, ацетонітрил, оцтова кислота, метанол, дихлорметан і толуол.

Розчинник, який переважно використовують для здійснення перетворення сполуки формули (VIII) на сполуку формули (I), є N,N-диметилформамідом.

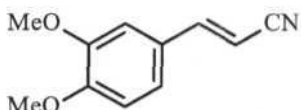
Перетворення сполуки формули (VIII) на сполуку формули (I) здійснюють за температури переважно в діапазоні між -10 °C і 30 °C включно.

Даний винахід також стосується способу синтезу сполуки формули (I), починаючи зі сполуки формули (VIII), який характеризується тим, що зазначену сполуку формули (VIII) готують, починаючи зі сполуки формули (IX):



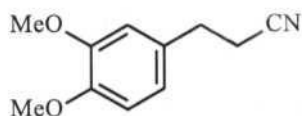
, (IX)

яку перетворюють на сполуку формули (X):



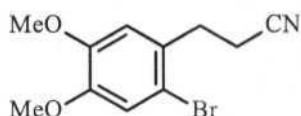
(X)

за присутності іліді фосфору та основи в органічному розчиннику, яку перетворюють на сполуку формули (VIII):



(VIII)

шляхом реакції відновлення за присутності агента гідридного донора в органічному розчиннику або в суміші органічних розчинників, яку перетворюють на продукт формули (I):



(I)

згідно зі способом, описаним вище.

Серед ілідів фосфору, які можуть бути використані для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), можуть бути згадані, без будь-яких обмежень, діетилціанометилфосфонат і (трифенілфосфораніліден)ацетонітрил.

Ілід фосфору, який переважно використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є діетилціанометилфосфонатом.

Серед основ, які можуть бути використані для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), можуть бути згадані, без будь-яких обмежень, трет-бутоксид калію, гідррид натрію, триетиламін і гідрокарбонат калію.

Основа, яку переважно використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є трет-бутоксидом калію.

Серед органічних розчинників, які можуть використовуватися для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), можуть бути згадані, без будь-яких обмежень, тетрагідрофуран, ацетонітрил і толуол.

Органічний розчинник, який переважно використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є тетрагідрофураном.

Перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X) переважно проводять за температури в діапазоні між -5 °C і 120 °C включно.

Серед агентів гідридного донора, які можуть використовуватися для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), можуть бути згадані, без будь-яких обмежень, боргідррид натрію, форміат амонію за присутності Pd/C, і мурашина кислота - за присутності Pd(OAc)<sub>2</sub>.

Агент гідридного донора, який переважно використовують для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), є боргідридом натрію.

Серед органічних розчинників, які можуть використовуватися для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), можуть бути згадані, без будь-яких обмежень, спиртові розчинники, такі як метанол і етанол, і тетрагідрофуран.

Суміш органічних розчинників, переважно суміш піридину/метанолу, також може використовуватися для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII).

5 Перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII) переважно проводять за температури в діапазоні між 25 °C і 110 °C включно.

Даний винахід також стосується способу синтезу івабрадину, починаючи зі сполуки формули (I), приготовленої згідно зі способом даного винаходу і перетвореної на сполуку з формулою (III), дотримуючись доктрин відомого рівня техніки (Tetrahedron 1973, 29, стор. 73-76), шляхом реакції внутрішньомолекулярної циклізації в лужному середовищі, зазначену сполуку з 10 формулою (III) потім перетворюють на івабрадин згідно зі способом, описаним в EP 0 534 859.

Приклади, наведені нижче, ілюструють винахід.

Температури плавлення були виміряні за допомогою апарату BÜCHI B-545 Melting Point Apparatus (Напруга 230 В (змінний струм), Частота 50/60 Гц, Потужність макс. 220Вт).

Список використовуваних скорочень

15 ДМФ: N,N-диметилформамід  
ВЕРХ: вискоєфективна рідинна хроматографія

NBS: N-бромсукцинімід

т.пл.: температура плавлення

ТГФ: тетрагідрофуран

20 Приготування А: (2Е)-3-(3,4-диметоксифеніл)проп-2-еннітрил

Розчиняють 7 г 3,4-диметоксибензальдегіду (42,1 ммоль) в 84 мл ТГФ і охолоджують розчин до температури 0 °C. Потроху додають 8,2 г діетилціанометилфосфонату (7,5 мл, 46,3 ммоль, 1,1 екв.), а згодом 5,2 г трет-бутоксиду калію (46,3 ммоль, 1,1 екв.). Суміш перемішують протягом однієї години за температури 0 °C, а потім - протягом ночі за температури навколишнього середовища. Реакційну суміш піддають гідролізу, використовуючи 175 мл води, і 25 двічі екстрагують дихлорметаном. Органічні фази збирають, а розчинник випаровують за зниженого тиску для одержання 7,69 г зазначеного в заголовку продукту у формі твердої речовини бежевого кольору.

Вихід = 96,5 %

30 т.пл. = 93-98 °C

Приготування В: 3-(3,4-диметоксифеніл)пропаннітрил

До розчину 1 г (5,3 ммоль) (2Е)-3-(3,4-диметоксифеніл)проп-2-еннітрилу в 9,3 мл піридину і 2,8 мл метанолу потроху додають 0,24 г  $\text{NaNH}_4$  (6,3 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш нагрівають до кипіння (100 °C) протягом 9 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш додають до 9 мл розчину 37 % соляної кислоти в 24 г льоду. Розчин двічі екстрагують дихлорметаном. Органічні фази збирають, а розчинник випаровують за зниженого тиску для одержання 0,82 г червоно-коричневого масла, яке кристалізується.

Вихід = 82 %

40 т.пл. = 45-48 °C

Приклад 1: 3-(2-бром-4,5-диметоксифеніл)пропаннітрил

Розчин 1 г (5,3 ммоль) 3-(3,4-диметоксифеніл)пропаннітрилу в 42 мл ДМФ охолоджують до температури 0 °C. До одержаного в результаті розчину потроху додають 0,93 г NBS (5,2 ммоль, 1 екв.). Після перемішування протягом 30 хвилин за температури 0 °C реакційну суміш повертають до температури навколишнього середовища і перемішують протягом двох годин. Потім її піддають гідролізу, використовуючи 170 мл води, і двічі екстрагують 130 мл етилацетату. Органічні фази збирають, а потім промивають спочатку насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , а потім водою. Після випаровування розчинника за зниженого тиску одержують 1,29 г безбарвного масла, яке кристалізується в білу тверду речовину.

50 Вихід = 98 %

Чистота (ВЕРХ): 96,8 %

т.пл. = 78-80 °C

Приклад 2: 3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-карбонітрил

На основі Tetrahedron 1973, 29, стор. 73-76

55 До розчину  $\text{NaNH}_2$ , приготовленого, починаючи з 200 мл рідкого  $\text{NH}_3$  і 1 г Na (каталізатор:  $\text{FeCl}_3$ ), порціями додають 5,4 г 3-(2-бром-4,5-диметоксифеніл)пропаннітрилу і реакційну суміш перемішують за температури навколишнього середовища протягом 2 годин. Після випаровування надлишку  $\text{NH}_3$  порціями додають 2 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і 200 мл води. Утворені кристали сірого кольору збирають і рекристалізують з етанолу для одержання 2,38 г очікуваного 60 продукту.

Вихід = 74 %.

т.пл. = 84-85 °C.

Приклад 3: 3,4-диметокси-N-метилбіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-амін

На основі EP 0 534 859

- 5      Етап 1: 3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-аміну гідрохлорид 312 мл молярного розчину борану в комплексі з ТГФ додають краплями під час перемішування за температури навколишнього середовища до розчину 25 г 3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-карбонітрилу в 250 мл ТГФ і залишають у контакті протягом 12 годин; потім додають 200 мл етанолу і здійснюють перемішування протягом 1 години. Додають краплями 100 мл 3.3 н. ефірного HCl. Одержують 27,7 г очікуваного продукту.

Вихід = 90 %.

т.пл. = 205 °C.

- 15      Етап 2: етил-(3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл)карбамат 1,5 мл етилхлорформіату вливають в суспензію 3,4 г сполуки, одержаної на Етапі 1 в 4,5 мл триетиламіну і 50 мл дихлорметану, і залишають на ніч, перемішуючи при цьому за температури навколишнього середовища; потім здійснюють промивання водою і 1 н. соляною кислотою. Здійснюють висушування і випаровують розчинник до сухості. Одержують 3,2 г масла, що відповідає очікуваному продукту.

Вихід = 80 %.

- 20      Етап 3: 3,4-диметокси-N-метилбіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-амін 3,2 г сполуки, одержаної на Етапі 2, розчиненої в 30 мл ТГФ, додають до суспензії з 0,9 г LiAlH<sub>4</sub> в 20 мл ТГФ. Кип'ятіння здійснюють протягом 1 години 30 хвилин, потім піддають гідролізу, використовуючи 0,6 мл води і 0,5 мл 20 % розчину гідроксиду натрію і, наприкінці, 2,3 мл води. Мінеральні солі потім відфільтровують, промивають ТГФ, а потім одержаний фільтрат випаровують до сухості.

- 25      Одержують 2,3 г очікуваної сполуки.

Вихід = 92 %.

Приклад 4: (7S)-3,4-диметокси-N-метилбіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-амін

На основі EP 0 534 859

- 30      Амін, одержаний в Прикладі 3, вступає в реакцію з еквімолярною кількістю (d) камфорсульфонові кислоти в етанолі. Після випаровування розчинника in vacuo сіль рекристалізують спочатку з етилацетату, а потім із ацетонітрилу доти, доки не одержать цільовий енантіомер з оптичною чистотою більш ніж 99 % (оціненою за допомогою ВЕРХ на колонці Chiralcel® OD).

- 35      Приклад 5: 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-он

На основі EP 0 534 859

- 40      Розчин (d) камфорсульфонатної солі, одержаної в Прикладі 4 в етилацетаті, доводять до лужного pH, використовуючи гідроксид натрію, а потім органічну фазу відділяють, промивають, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випаровують.

- 40      Суміш, яка складається з 5,6 г карбонату калію, 2,2 г вищенаведеного аміну в 100 мл ацетону і 4 г 3-(3-йодопропіл)-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону потім кип'ятять протягом 18 годин.

- 45      Розчинник випаровують in vacuo і залишок переносять в етилацетат, а потім екстрагують 3N соляною кислотою.

- 45      Відділену водну фазу доводять до лужного pH, використовуючи гідроксид натрію, а потім екстрагують етилацетатом. Після промивання до нейтрального рівня і висушування над MgSO<sub>4</sub> здійснюють випаровування in vacuo, щоб одержати 4,5 г масла, яке очищають на колонці з двоокисом кремнію, використовуючи як елюент суміш дихлорметану/метанолу (90/10).

Вихід = 64 %.

- 50      Приклад 6: 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-он

На основі EP 0 534 859

- 55      5 г сполуки, одержаної в Прикладі 5 в 50 мл крижаної оцтової кислоти, гідрогенізують в апараті Парра за тиску водню 4,9 бар, за температури навколишнього середовища протягом 24 годин, за присутності 1 г 10 % гідроксиду паладію. Каталізатор відфільтровують, розчинник випаровують, а потім сухий залишок переносять в воду та етилацетат. Органічну фазу висушують над безводним сульфатом магнію, здійснюють концентрацію in vacuo, а потім залишок очищають на колонці з двоокисом кремнію, використовуючи суміш дихлорметану/метанолу (95/5) як елюент. Після рекристалізації з етилацетату одержують 2 г очікуваної речовини.

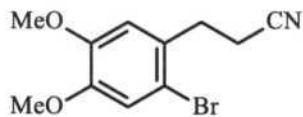
60

Вихід = 40 %  
т.пл. = 101-103 °C

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

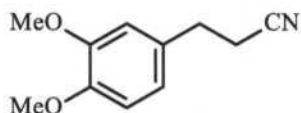
5

1. Спосіб синтезу сполуки формули (I):



, (I)

який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VIII):



(VIII)

10 піддають дії N-бромсукциніміду в присутності органічного розчинника з одержанням сполуки формули (I).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (VIII) на сполуку формули (I), вибирають із N,N-диметилформаміду, тетрагідрофурану, ацетонітрилу, оцтової кислоти, метанолу, дихлорметану і толуолу.

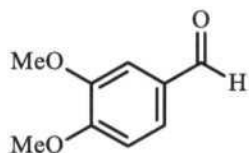
15

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (VIII) на сполуку формули (I), є N,N-диметилформамідом.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули (VIII) на сполуку формули (I) здійснюють за температури в діапазоні між -10 і 30 °C включно.

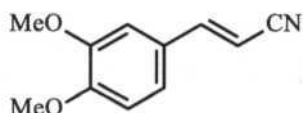
20

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VIII) одержують зі сполуки формули (IX):



, (IX)

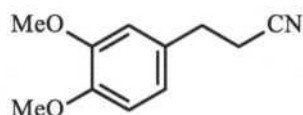
яку перетворюють на сполуку формули (X):



(X)

25

за присутності ілїду фосфору і основи в органічному розчиннику, яку перетворюють на сполуку формули (VIII):



(VIII)

шляхом реакції відновлення за присутності агента гїдридного донора в органічному розчиннику або в сумїші органічних розчинників.

30

6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що ілїд фосфору, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є діетилцїанометилфосфонатом або (трифенїлфосфоранїлїден)ацетонїтрилом.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що ілїд фосфору, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є діетилцїанометилфосфонатом.

35



8. Спосіб за будь-яким з пп. 5-7, який **відрізняється** тим, що основу, яку використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), вибирають із трет-бутоксида калію, гідриду натрію, триетиламіну і гідрокарбонату калію.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що основа, яку використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є трет-бутоксидом калію.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 5-9, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), вибирають із тетрагідрофурану, ацетонітрилу і толуолу.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X), є тетрагідрофураном.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 5-11, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули (IX) на сполуку формули (X) здійснюють за температури в діапазоні між -5 і 120 °C включно.

13. Спосіб за будь-яким з пп. 5-12, який **відрізняється** тим, що агент гідридного донора, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), вибирають із боргідриду натрію, форміату амонію за присутності Pd/C, і мурашиної кислоти - за присутності Pd(OAc)<sub>2</sub>.

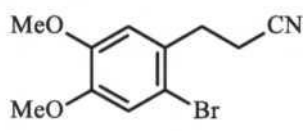
14. Спосіб синтезу за п. 13, який **відрізняється** тим, що агент гідридного донора, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), є боргідридодом натрію.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 5-14, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), вибирають із метанолу, етанолу, тетрагідрофурану і суміші піридину/метанолу.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують для здійснення перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII), є сумішшю піридину/метанолу.

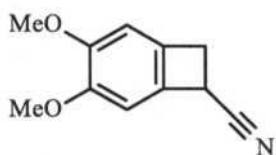
17. Спосіб за будь-яким з пп. 5-16, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули (X) на сполуку формули (VIII) здійснюють за температури в діапазоні між 25 і 110 °C включно.

18. Спосіб синтезу івабрадину, його фармацевтично прийнятних солей і його гідратів, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VIII) перетворюють на проміжну сполуку формули (I) згідно зі способом за п. 1, а потім проміжну сполуку формули (I)



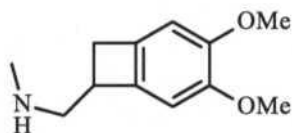
(I)

піддають реакції внутрішньомолекулярної циклізації в лужному середовищі, одержуючи сполуку формули (III)



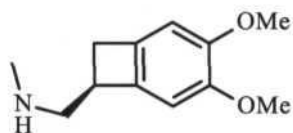
, (III)

яку перетворюють на сполуку формули (IV):



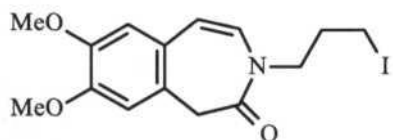
, (IV)

яку розділяють з одержанням сполуки формули (V):



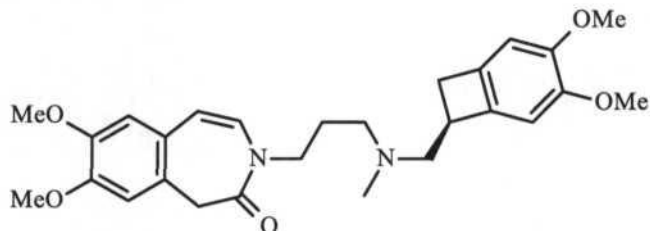
, (V)

яку піддають реакції зі сполукою формули (VI):



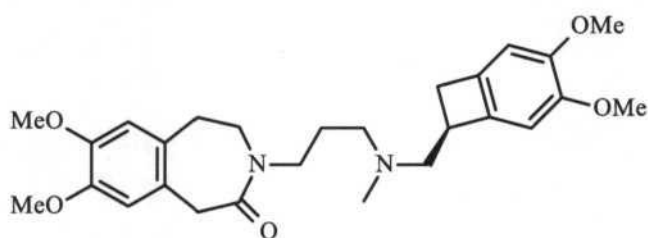
(VI)

з одержанням сполуки формули (VII):



, (VII)

каталітична гідрогенізація якої дає івабрадин формули (II):



, (II)

5

який може бути перетворений на його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, вибраною із соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, молочної кислоти, піровиноградної кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, щавлевої кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти і камфорної кислоти, і на його гідрати.

10

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601