



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81773 (13) C2
(51) МПК (2006)
C07D 223/00
C07D 405/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ СПОЛУК 1,3,4,5-ТЕТРАГІДРО-2Н-3-БЕНЗАЗЕПІН-2-ОНУ І ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ У СИНТЕЗІ ІВАБРАДИНУ І ЙОГО АДИТИВНИХ СОЛЕЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЮ КИСЛОТОЮ

1

2

(21) а200501524

(22) 18.02.2005

(24) 11.02.2008

(31) 04.03828

(32) 13.04.2004

(33) FR

(72) ЛЕРЕСТІФ ЖАН-МІШЕЛЬ, СУВЬЕ ЖАН-КЛОД,
ЛЕКУВ ЖАН-П'ЄР, БРІГОТ ДАНІЕЛЬ

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ

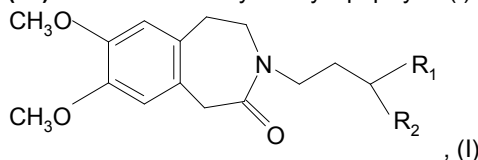
(56) EP 0 0 534 859

EP 0 204 349

SU 1561823

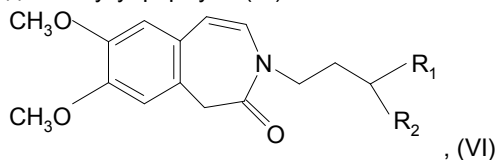
EP 0 065 229

(57) 1. Спосіб синтезу сполук формули (I):



де R_1 і R_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_8) **алкоксигрупу** або утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану,

де сполуку формули (VI):



де R_1 і R_2 є такими, як визначено вище, піддають реакції каталітичної гідрогенізації, в некіслотному розчиннику, і потім реакційну суміш фільтрують з одержанням сполуки формули (I).

2. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що як каталізатор для реакції гідрогенізації сполуки формули (VI) використовують **паладій-на-вугіллі**.

3. Спосіб синтезу за пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що тиск водню протягом реакції гідрогенізації сполуки формули (VI) підтримують від 1 до 220 бар.

4. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що реакцію гідрогенізації сполуки формули (VI) проводять в спиртовому розчиннику.

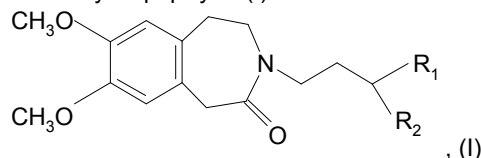
5. Спосіб синтезу за п. 4, який **відрізняється** тим, що як спиртовий розчинник використовують етанол, метанол або ізопропанол.

6. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що температуру підтримують від 20 до 100 °C.

7. Спосіб синтезу за п. 6, який **відрізняється** тим, що температуру підтримують від 40 до 80 °C.

8. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що як вихідну сполуку використовують сполуку формули (VIa), конкретний випадок сполук формули (VI), де R_1 і R_2 утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

9. Сполука формули (I):



де R_1 і R_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_8) **алкоксигрупу** або утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

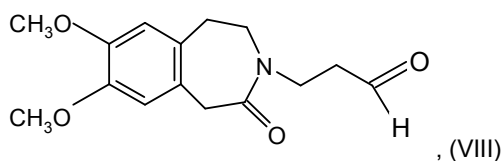
10. Сполука формули (I) за п. 9, яка **відрізняється** тим, що R_1 і R_2 утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

11. Спосіб синтезу івабрадину, його фармацевтично прийнятних солей і його гідратів, де сполуку формули (VI) перетворюють у проміжну сполуку формули (I) відповідно до способу за п. 1, і потім знімають захист діацеталю сполуки формули (I) з одержанням альдегіду формули (VIII):

(13) C2

(11) 81773

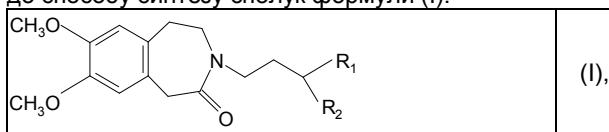
(19) UA



який піддають реакції з (7S)-(3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл)-N-метилметанаміном в умовах відновлювального амінування з одержанням івабрадину.

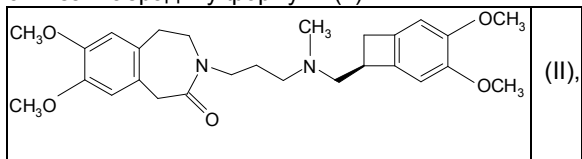
Даний винахід відноситься до способу синтезу сполук 1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону і до застосування їх у синтезі івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу синтезу сполук формули (I):



де R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₈)алкокси групу або утворюють, разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

Сполуки формули (I), одержані відповідно до способу за даним винаходом, є корисними у синтезі івабрадину формули (II):



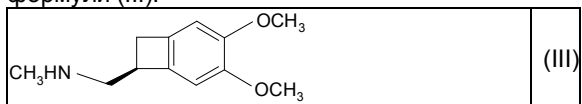
або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону,

його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів.

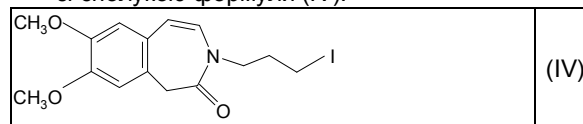
Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлорид, мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо брадикардичні властивості, роблячи такі сполуки корисними у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій міокардіальної ішемії, таких як стенокардія, інфаркт міокарду і пов'язані порушення ритму, а також різних патологій, включаючи порушення ритму, особливо порушення суправентрикулярного ритму.

Одержання і терапевтичне застосування івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлориду, були розкриті в [описі Європейської патентної заявки EP 0 534 859].

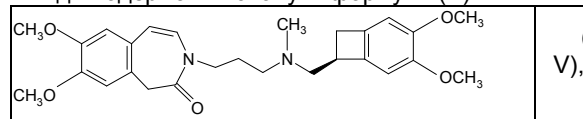
Цей опис розкриває синтез гідрохлориду івабрадину шляхом піддавання реакції сполуки формули (III):



зі сполукою формули (IV):



для одержання сполуки формули (V):



каталітична гідрогенізація якої дає івабрадин, який потім перетворюють в гідрохлорид.

Такий спосіб має недолік одержання гідрохлориду івабрадину тільки з низьким виходом - менше ніж 17% за 3 стадії цілком.

Такий дуже низький вихід одержується, частково, завдяки посередньому виходу стадії каталітичної гідрогенізації функції 1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону сполуки формули (V) у відповідний 1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-он.

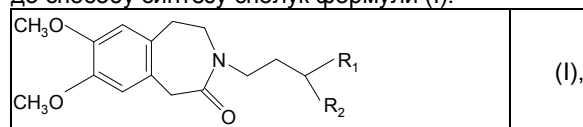
В умовах, які застосовуються, (гідрогенізація каталізована, використовуючи 10% гідроксид паладію, при температурі навколишнього середовища, в крижаній оцтовій кислоті), вихід такої реакції відновлення фактично складає тільки 40%.

Беручи до уваги промислове значення івабрадину і його солей, було обов'язково необхідним одержати сполуку 1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону формули (I) ефективним промисловим способом, і особливо з хорошим виходом.

Зважаючи на посередній вихід, описаний в EP 0 534 859 для відновлення функції 1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону, здається, що каталітична гідрогенізація не зможе задовольнити такому переліку вимог.

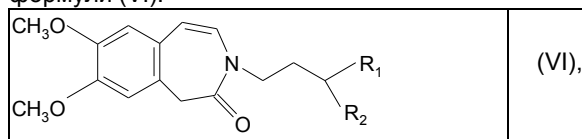
Проте, Заявник виявив, несподівано, що вибір дуже специфічних умов реакції, особливо розчинника, дозволяє одержати сполуку 1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону формули (I) з дуже хорошим виходом шляхом каталітичної гідрогенізації відповідного 1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу синтезу сполук формули (I):



де R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₈)алкокси групу або утворюють,

разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану, цей спосіб відрізняється тим, що сполуку формули (VI):



де R_1 і R_2 є такими як визначено вище, піддають реакції каталітичної гідрогенізації, в некислотному розчиннику, і потім реакційну суміш фільтрують для одержання сполуки формули (I).

Серед переважних некислотних розчинників, які можуть бути використані для способу за даним винаходом, можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, ацетати, спирти, переважно етанол, метанол або ізопропанол, тетрагідрофуран, толуол, дихлорметан і ксилол.

Серед каталізаторів, які можуть бути використані у способі за даним винаходом, можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, паладій, платина, нікель, рутеній, родій і їх суміші, особливо у підтримуваній формі або у формі оксиду.

Переважний каталізатор являє собою паладій-на-вуглеці.

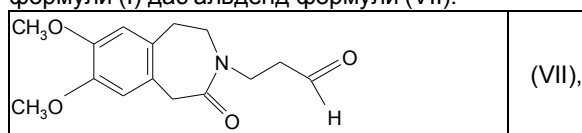
Температура реакції гідрогенізації переважно складає від 20 до 100°C, більш переважно від 40 до 80°C, навіть більш переважно від 45 до 65°C.

Тиск водню протягом реакції гідрогенізації сполуки формули (VI) переважно складає від 1 до 220бар, більш переважно від 1 до 100бар, навіть більш переважно від 1 до 30бар.

У способі відповідно до даного винаходу, сполуки формули (VI), які переважно використовують, являють собою сполуки формули (VIa), конкретні випадки сполук формули (VI), де R_1 і R_2 утворюють, разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

Сполуки формули (I) являють собою нові продукти, які є корисними як проміжні сполуки синтезу в хімічній або фармацевтичній промисловості, особливо в синтезі івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, і як такі вони утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

З метою прикладу, зняття захисту діацеталу формули (I) дає альдегід формули (VII):



який піддають реакції з (7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]-N-метилметанаміном в умовах відновлювального амінування для одержання івабрадину.

Переважні сполуки формули (I) являють собою ті сполуки, де R_1 і R_2 утворюють, разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

Наведені нижче приклади ілюструють винахід.

Приклад: 3-[2-(1,3-Діоксолан-2-іл)етил]-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-он. Вміщують 100г 3-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону, 500мл ізопропанолу і 10г Pd/C в гідрогенізатор. Очищують азотом і потім воднем, нагрівають до 60°C і потім гідрогенізують при тій же температурі під тиском 1бар протягом 4 годин.

Фільтрують реакційну суміш при 60°C для того, щоб видалити каталізатор.

Промивають 2×50мл ізопропанолу.

Охолоджують до 50°C і додають 200мл трет-бутил метилового ефіру (MTBE).

Охолоджують до 20°C і потім заморожують при 5°C протягом 1 години 0 хвилин.

Відфільтровують кристали, одержані при 5°C. Висушують до постійної ваги.

Очікувану сполуку одержують з виходом 88% і хімічною чистотою, більшою ніж 98%.