



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81772 (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-ДИГІДРО-2Н-3-БЕНЗАЗЕПІН-2-ОНУ І ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ У СИНТЕЗІ ІВАБРАДИНУ І ЙОГО АДИТИВНИХ СОЛЕЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТОЮ КИСЛОТОЮ

1

2

(21) а200501523

(22) 18.02.2005

(24) 11.02.2008

(31) 04.03829

(32) 13.04.2004

(33) FR

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

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬС

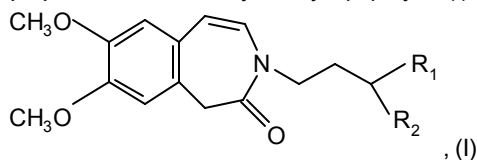
(56) EP 0 534 859

EP 0 204 349

SU 1561823

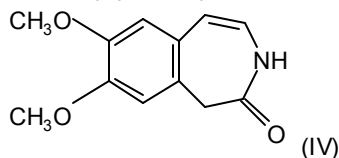
EP 0 109 636

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

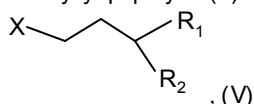


де R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₈) **алкоксигрупу** або утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану,

де сполуку формули (IV):



піддають реакції алкілювання, використовуючи сполуку формули (V):



де R₁ і R₂ є такими ж, як визначено вище, і X являє собою **відхідну групу**, в органічному або гідроорганічному розчиннику, у присутності основи, яку вибирають з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, аміаку у водному розчині, карбонатів і бікарбонатів, з одержанням, після відокремлення, сполуки формули (I).

2. Спосіб синтезу за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують реактив формули (V), де X являє собою атом галогену або тозилатну, мезилатну або трифлатну групу.

3. Спосіб синтезу за п. 2, який **відрізняється** тим, що використовують реактив формули (V), де X являє собою атом бром.

4. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник являє собою N-метилпіролідон.

5. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що як основу використовують гідроксид натрію у водному розчині.

6. Спосіб синтезу за п. 5, який **відрізняється** тим, що кількість гідроксиду натрію складає від 1 до 2 **молів** на моль сполуки формули (IV).

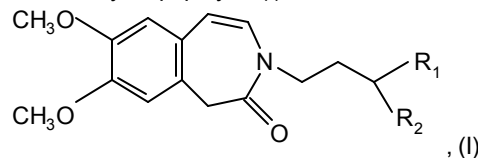
7. Спосіб синтезу за пп. 5 або 6, який **відрізняється** тим, що температуру реакції підтримують від 20 до 100 °C.

8. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що використовують карбонат натрію або карбонат калію.

9. Спосіб синтезу за п. 8, який **відрізняється** тим, що температуру реакції підтримують вище 80 °C.

10. Спосіб синтезу за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що як реактив використовують сполуку формули (V), де R₁ і R₂ утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

11. Сполука формули (I):



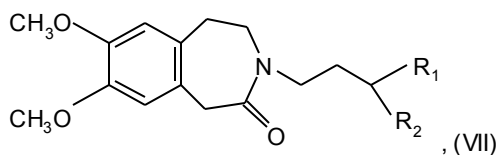
де R₁ і R₂ утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

12. Спосіб синтезу івабрадину, його фармацевтично прийнятних солей і його гідратів, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) перетворюють на проміжну сполуку формули (I) відповідно до способу за п. 1, і потім сполуку формули (I) гідрогенізують шляхом каталізу з одержанням сполуки формули (VII):

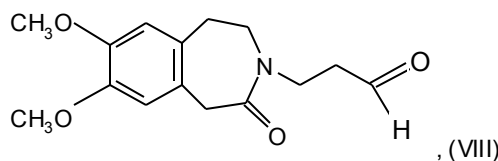
(13) C2

(11) 81772

(19) UA



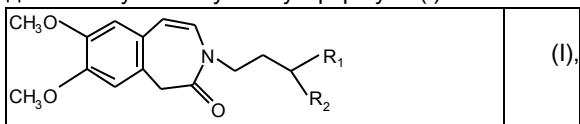
де R_1 і R_2 є такими ж, як визначено для формули (I), потім знімають захист діацеталу, з одержанням альдегіду формули (VIII):



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.

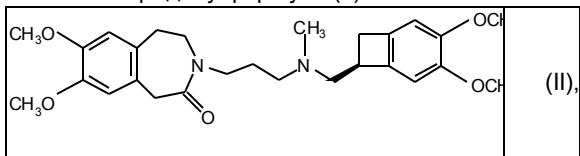
Даний винахід відноситься до способу синтезу сполук 1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону і до їх застосування у синтезі івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

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



де R_1 і R_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_8) 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):



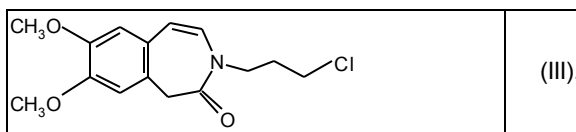
або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону,

його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів.

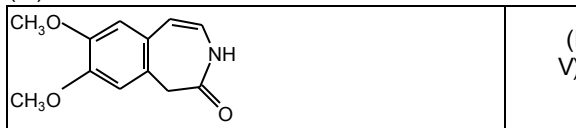
Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлорид, мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо брадикардичні властивості, роблячи такі сполуки корисними у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій міокардіальної 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, починаючи зі сполуки формули (III):

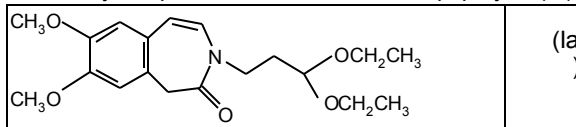


Методика одержання сполуки формули (III) була розкрита в [публікації J. Med. Chem 1990, Vol. 33 (5), 1496-1504, і також в описі патенту EP 0 204 349], шляхом алкілювання сполуки формули (IV):



з використанням 1-бром-3-хлорпропану, в диметил сульфоксиді, у присутності трет-бутоксиду калію.

Опис патенту EP 0 204 349 також розкриває методику одержання діетилацеталу формули (Ia):



шляхом алкілювання сполуки формули (IV), використовуючи діетилацеталь 3-хлорпропіональдегіду, в тих же умовах (трет-бутоксид калію, диметилсульфоксид).

Використання сильної основи, такої як трет-бутоксид калію, відповідає звичайним умовам, які вимагаються для депротонування амідної функції.

Однак, алкоголяти, і конкретно трет-бутоксид калію, мають недолік внаслідок того, що вони є надзвичайно гігроскопічними, що ускладнює їх зберігання і робить їх більш незручними для використання у промислових масштабах.

Інший реактив, який часто використовується для депротонування амідної функції, являє собою гідрид натрію, який використовується в диметилформаміді.

Однак, об'єднані гідрид натрію і диметилформамід, крім того, що вони є надзвичайно гігроскопічними, має головний недолік, що вони вибухають при відносно низьких температурах.

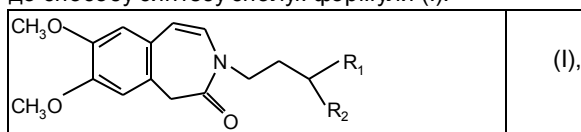
Таким чином, беручи до уваги промислове значення івабрадину і його солей, було обов'язково необхідним знайти ефективний спосіб, який особливо дозволяє одержати сполуку 1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону формули (I) з

хорошим виходом, уникаючи в той же час застосування гігроскопічних реактивів.

Заявник виявив, що реакція алкілювання сполуки формули (IV) з бромованою сполукою могла б також бути проведена у присутності гідроксиду натрію, гідроксиду калію, аміаку у водному розчині, карбонату або бікарбонату, особливо карбонату або бікарбонату натрію, калію або цезію, обробка яких є набагато легшою, особливо у промислових масштабах.

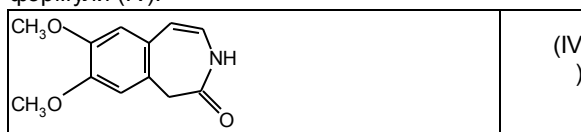
Цей факт дивує, через те, що це діє всупереч тому, що звичайно спостерігається у випадку лактамів, депротонування яких звичайно вимагає застосування більш сильної основи.

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

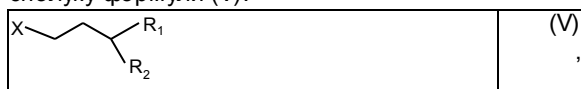


де R_1 і R_2 , які можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_8) алкокси групу або утворюють, разом з атомом вуглецю, який їх несе, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану,

цей спосіб відрізняється тим, що сполуку формули (IV):



піддають реакції алкілювання, використовуючи сполуку формули (V):



де R_1 і R_2 є такими, як визначено вище, і X являє собою відхідну групу, в органічному або гідроорганічному розчиннику, у присутності основи, вибраної з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, аміаку у водному розчині, карбонатів і бікарбонатів, для одержання, після відокремлення, сполуки формули (I).

Серед відхідних груп можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, атоми галогену, переважно атом бром, і тозилатна, мезилатна і трифлатна групи.

"Гідроорганічний розчинник" як повинно бути зрозумілим, означає суміш води і органічного розчинника.

Серед органічних розчинників, які можуть використовуватись в способі за даним винаходом, можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, N-метилпіролідон (NMP), диметилформамід (ДМФ) і диметилсульфоксид (ДМСО).

Органічний розчинник, який є переважним для способу за даним винаходом, являє собою N-метилпіролідон.

Гідроорганічний розчинник, який є переважним для способу за даним винаходом, являє собою суміш води і N-метилпіролідону.

Гідроксид натрію і гідроксид калію можуть бути використані у формі твердої речовини або у формі водних або органічних розчинів.

Коли основа являє собою гідроксид натрію, її переважно використовують у водному розчині.

Кількість гідроксиду натрію переважно складає від 1 до 2 мол на мол сполуки формули (IV).

У присутності гідроксиду натрію, температура реакції переважно складає від 20 до 100°C.

Переважають карбонати або бікарбонати являють собою карбонати або бікарбонати натрію, калію або цезію.

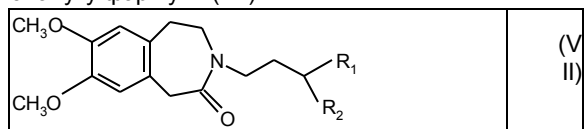
У присутності карбонату натрію або карбонату калію, температура реакції переважно складає вище ніж 80°C.

У способі відповідно до даного винаходу сполуки формули (V), які переважно використовуються, являють собою ті, 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), 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, являють собою нові продукти, які корисні як проміжні сполуки синтезу в хімічній або фармацевтичній промисловості і, як такі, вони утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

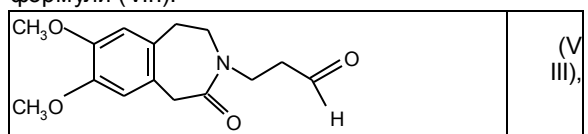
Сполуки формули (I), одержані в способі даного винаходу, особливо корисні як проміжні сполуки синтезу в синтезі івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

З метою прикладу, каталітична гідрогенізація сполуки формули (I) дає відповідну гідрогенізовану сполуку формули (VII):



де R_1 і R_2 є такими ж, як визначено для формули (I),

зняття захисту діацеталю якої дає альдегід формули (VIII):



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.

Наведені нижче приклади ілюструють винахід.

Приклад 1: 3-[2-(1,3-Діоксолан-2-іл)етил]-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2Н-3-бензазепін-2-он - методика у присутності гідроксиду натрію

Вміщують 100г 7,8-диметокси-1,3-дигідро-2Н-3-бензазепін-2-ону, 200мл N-метилпіролідону і 115г 2-(2-брометил)-1,3-діоксолану в реактор і потім доводять температуру реакційної суміші до 40°C і додають 71г 30% розчину гідроксиду натрію, підтримуючи температуру суміші при 40°C. Потім нагрівають суміш при 60°C і перемішують протягом 2 годин; потім занурюють в 400мл води

при 60°C і охолоджують реакційну суміш до 20°C і потім, через 1 годину, до 2°C. Відфільтровують одержаний осад, промивають його і сушать. Сполуку, вказану у заголовку, одержують з виходом 87%.

Приклад 2: 3-[2-(1,3-Діоксолан-2-іл)етил]-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-он - методика у присутності карбонату калію

Вміщують 100г 7,8-диметокси-1,3-дигідро-2H-3-бензазепін-2-ону, 250мл N-метилпіролідону і 180,4г карбонату калію в реактор і потім перемішують суміш протягом 3 годин при 130°C. Потім додають 2-(2-брометил)-1,3-діоксолан тричі випадково (90,8г, 40,7г і потім 16,3г) з проміжками в 2 години і при 130°C, поки енергійно перемішуючи.

Після повернення до температури навколишнього середовища сполуку виділяють шляхом осаджування з води, охолодження, фільтрування і сушіння.

Сполуку, вказану у заголовку, одержують з виходом 80%.