



(19) **UA** (11) **81 773** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200501524, 18.02.2005

(24) Дата начала действия патента: 11.02.2008

(30) Приоритет: 13.04.2004 FR 04.03828

(46) Дата публикации: 11.02.2008 C07D 223/00  
20060101CFI20070719RHUA C07D 405/06  
20060101ALI20070912BHUA

(72) Изобретатель:

Лерестиф Жан-Мишель, FR,  
Сувье Жан-Клод, FR,  
Лекув Жан-Пьер, FR,  
Бригот Даниэль, FR

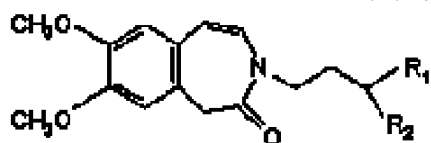
(73) Патентовладелец:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(54) способ синтеза соединений 1,3,4,5-ТЕТРА-2Н-3-БЕНЗАЗЕПИН-2-ОНА и их использование в синтезе ивабрадина и его аддитивных солей с фармацевтически ПРИЕМЛЕМОЙ кислотой

(57) Реферат:

Способ синтеза соединений формулы (I):



где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> могут быть одинаковыми или отличаться, каждый из них представляет собой линейную или разветвленную (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) алкоксигруппу или образуют вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, кольцо 1,3-диоксана, 1,3-диоксолана или 1,3-диоксепана.

Использование их в синтезе ивабрадина, его аддитивных солей с фармацевтически приемлемой кислотой и его гидратами.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 3, 11.02.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 1 7 7 3 C 2

U A 8 1 7 7 3 C 2



(19) **UA** (11) **81 773** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200501524, 18.02.2005

(24) Effective date for property rights: 11.02.2008

(30) Priority: 13.04.2004 FR 04.03828

(46) Publication date: 11.02.2008 C07D 223/00  
20060101CFI20070719RHUA C07D 405/06  
20060101ALI20070912BHUA

(72) Inventor:

LERESTIF JEAN-MICHEL, FR,  
Suvie Jean-Klod, FR,  
LECOUVE JEAN-PIERRE, FR,  
BRIGOT DANIEL, FR

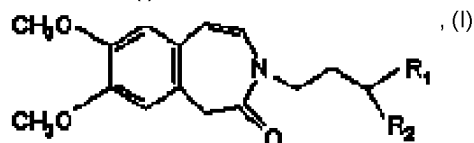
(73) Proprietor:

LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(54) method for synthesis OF 1,3,4,5-TETRAHYDRO-2H-3-benzazepin-2-On COMPOUNDS and usE THEREOF in synthesis OF IvaBRIDIN and additive saltS thereof with pharmacEutically acceptable acid

(57) Abstract:

A method for the synthesis of compounds of the formula (I):



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> may be the same or different, each of them is linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)

alkoxy group or form with attached carbon atom 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane ring. Their use in the synthesis of ivabradinum and additive salts thereof with pharmaceutically acceptable acid and hydrates thereof.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 3, 11.02.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 1 7 7 3 C 2

U A 8 1 7 7 3 C 2



(19) **UA** (11) **81 773** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
а200501524, 18.02.2005

(24) Дата набуття чинності: 11.02.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 13.04.2004 FR 04.03828

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 11.02.2008 C07D 223/00  
20060101CFI20070719RHUA C07D 405/06  
20060101ALI20070912BHUA

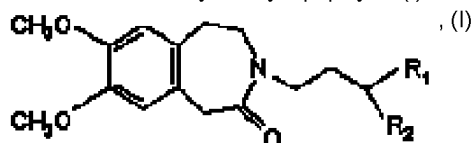
(72) Винахідник(и):  
Лерестіф Жан-Мішель, FR,  
Сувьє Жан-Клод, FR,  
Лекув Жан-П'єр, FR,  
Брігот Даніель, FR

(73) Власник(и):  
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

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

(57) Реферат:

Спосіб синтезу сполук формули (I):



де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або

відрізнятись, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) алкоксигрупу або утворюють, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, кільце 1,3-діоксану, 1,3-діоксолану або 1,3-діоксепану.

Застосування їх у синтезі івабрадину, його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів.

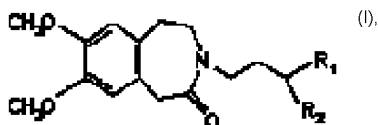
U A 8 1 7 7 3 C 2

U A 8 1 7 7 3 C 2

## Опис винаходу

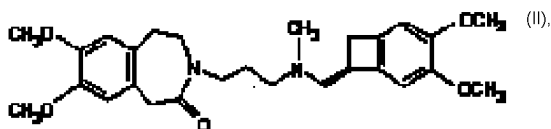
Даний винахід відноситься до способу синтезу сполук 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-3-бензазепін-2-ону і до застосування їх у синтезі івабрадину і його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

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



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



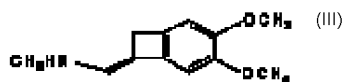
або  
3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєн-7-іл]метил]-(метил)аміно]пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-3-бензазепін-2-ону,

його адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою і його гідратів.

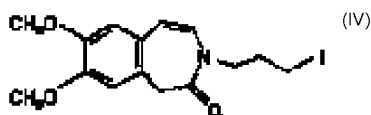
Івабрадин і його адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, і більш конкретно його гідрохлорид, мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо брадикардичні властивості, роблячи такі сполуки корисними у лікуванні або попередженні різних клінічних ситуацій міокардальної ішемії, 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].

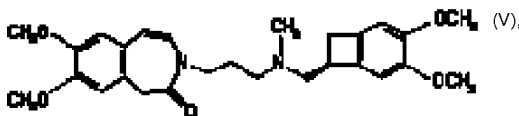
Цей опис розкриває синтез гідрохлориду івабрадину шляхом піддавання реакції сполуки формули (III):



зі сполукою формули (IV):



для одержання сполуки формули (V):



каталітична гідрогеізація 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 гідрогеізації функції 1,3-дигідро-2Н-3-бензазепін-2-ону сполуки формули (V) у відповідний 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-3-бензазепін-2-он.

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

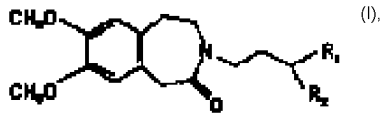
Беручи до уваги промислове значення івабрадину і його солей, було обов'язково необхідним одержати

сполуку 1,3-дигідро-2Н-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-2Н-3-бензазепін-2-ону, здається, що каталітична гідрогенізація не зможе задовольнити такому переліку вимог.

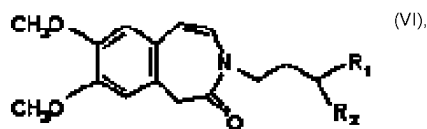
Проте, Заявник виявив, несподівано, що вибір дуже специфічних умов реакції, особливо розчинника, дозволяє одержати сполуку 1,3,4,5-тетрагідро-2Н-3-бензазепін-2-ону формули (I) з дуже хорошим виходом шляхом каталітичної гідрогенізації відповідного 1,3-дигідро-2Н-3-бензазепін-2-ону.

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



де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, які можуть бути однаковими або відрізнитись, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)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<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є такими як визначено вище, піддають реакції каталітичної гідрогенізації, в некіслотному розчиннику, і потім реакційну суміш фільтрують для одержання сполуки формули (I).

Серед переважних некіслотних 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.

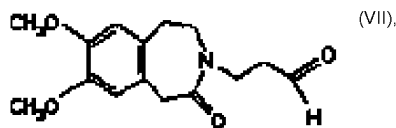
Температура реакції гідрогенізації переважно складає від 20 до 100°C, більш переважно від 40 до 80°C, навіть більш переважно від 45 до 65°C.

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<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> 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-2Н-3-бензазепін-2-он

Вміщують 100г 3-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)етил]-7,8-диметокси-1,3-дигідро-2Н-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 2450мл ізопропанолу.

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

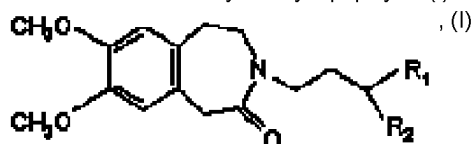
Охолоджують до 20°C і потім заморожують при 5°C протягом 1 години 0 хвилин.

Відфільтровують кристали, одержані при 5°C. Висушують до постійної ваги.  
Очікувану сполуку одержують з виходом 88% і хімічною чистотою, більшою ніж 98%.

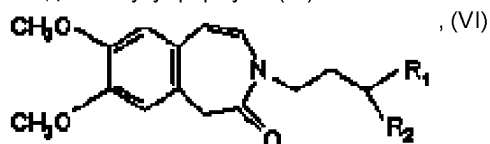
5

## Формула винаходу

1. Спосіб синтезу сполук формули (I):



15 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):



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

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

35 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.

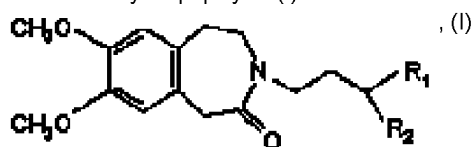
45 5. Спосіб синтезу за п. 4, який відрізняється тим, що як спиртовий розчинник використовують етанол, метанол або ізопропанол.

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.

50 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.

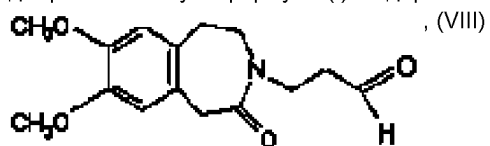
9. Сполука формули (I):



50 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.

55 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 діацеталу сполуки формули (I) 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.

65 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 1 7 7 3 C 2

U A 8 1 7 7 3 C 2