



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **329438**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

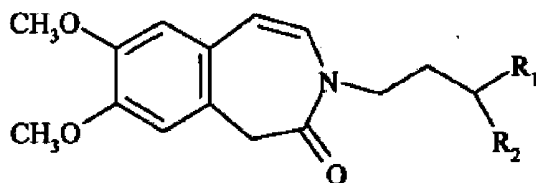
C07D 405/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20050885	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2005.02.18	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2005.02.18	(30)	Prioritet	2004.04.13, FR, 0403829
(41)	Alm.tilgj	2005.10.14			
(45)	Meddelt	2010.10.18			
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 12, place de la Défense, FR-92415 COURBEVOIE CEDEX, Frankrike Jean-Pierre Lecouve, 93, rue du Docteur Vigné, FR-76600 LE HAVRE, Frankrike Daniel Brigot, 74, rue des Peupliers, FR-76190 SAINTE-MARIE-DES-CHAMPS, Frankrike Jean-Michel Lerestif, 27 bis, rue de la Briqueterie, FR-76190 YVETOT, Frankrike			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for syntesen av 1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-onforbindelser, og anvendelse i syntesen av ivabradin og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

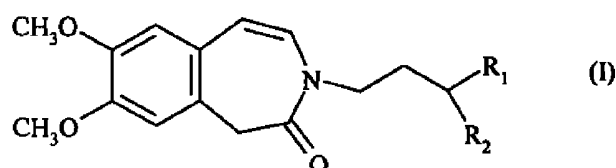
Fremgangsmåte for syntesen av forbindelser med formel (I)

hvor R_1 og R_2 , som kan være det samme eller forskjellige, hver representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkoksygruppe eller danner, sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepan-ring. Anvendelse i syntesen av ivabradin, addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og hydrater derav.



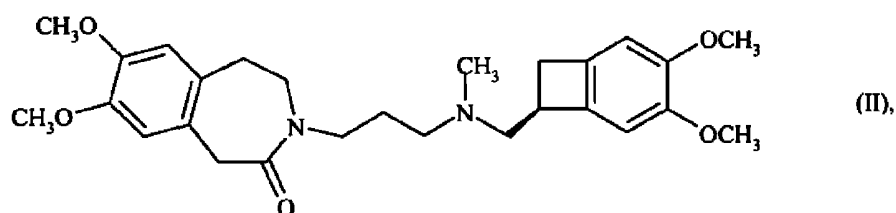
Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for syntesen av 1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-onforbindelser, og anvendelsen derav i syntesen av ivabradin og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

- 5 Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for syntesen av forbindelser med formel (I):



- hvor R_1 og R_2 , som kan være det samme eller forskjellige, hver representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkoksygruppe eller danner, sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepan-
 10 ring.

Forbindelsene med formel (I) oppnådd i henhold til fremgangsmåten av oppfinnelsen er nyttige i syntesen av ivabradin med formel (II):



- 15 eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybicyklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl](metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

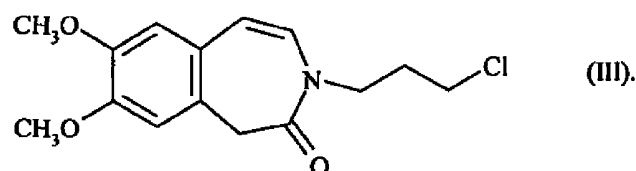
addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og hydrater derav.

- 20 Ivabradin, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og mer spesielt dens hydroklorid, har

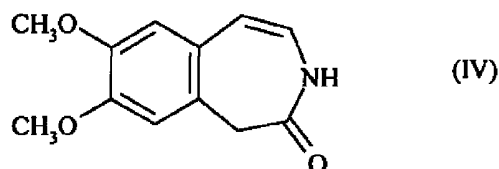
svært verdifulle farmakologiske og terapeutiske egenskaper, spesielt bradykardiske egenskaper, som gjør disse forbindelser nyttige i behandlingen eller forebyggingen av forskjellige kliniske situasjoner med myokardiskemi slik som angina pectoris, myokardinfarkt og assosierte rytmeforstyrrelser, og også forskjellige patologier som involverer rytmeforstyrrelser, spesielt supraventrikulære rytmeforstyrrelser.

Fremstillingen og den terapeutiske anvendelse av ivabradin og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og mer spesielt dens hydroklorid, har blitt beskrevet i den europeiske patentbeskrivelse EP 0 534 859.

Denne patentbeskrivelse beskriver syntesen av ivabradinhydroklorid startende fra forbindelsen med formel (III):

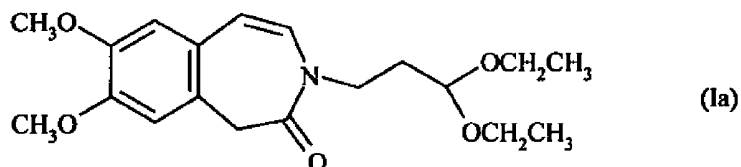


En måte å oppnå forbindelsen med formel (III) har blitt beskrevet i publikasjonen J. Med. Chem 1990, Vol. 33 (5), 1496-1504, og også i patentbeskrivelsen EP 0 204 349, ved alkylering av forbindelsen med formel (IV):



ved å anvende 1-brom-3-klorpropan, i dimetylsulfoksid, i nærvær av kalium-tert-butoksid.

Patentbeskrivelsen EP 0 204 349 beskriver også en måte for å oppnå dietylacetalet med formel (Ia):



ved alkylering av forbindelsen med formel (IV) ved å
 anvende dietylacetalet av 3-klorpropionaldehyd, under de
 samme betingelser (kalium-tert-butoksid, dimetylsulfoksid).

Anvendelsen av en sterk base slik som kalium-tert-butoksid
 5 tilsvarende de vanlige betingelser krevet for deprotoneringen
 av en amidfunksjon.

Imidlertid har alkoholater, og spesielt kalium-tert-butok-
 sid, ulempen ved å være særdeles hygroskopisk, hvilket
 kompliserer deres lagring og gjør dem mer upraktisk å
 10 anvende i en industriell skala.

Et annet reagens ofte anvendt for deprotoneringen av en
 amidfunksjon er natriumhydrid, som anvendes i dimetyl-
 formamid.

Imidlertid har paringen av natriumhydrid og dimetyl-
 15 formamid, ved siden av det faktum at den også er ytterst
 hygroskopisk, den store ulempe ved å være eksplosiv ved
 relativt lave temperaturer.

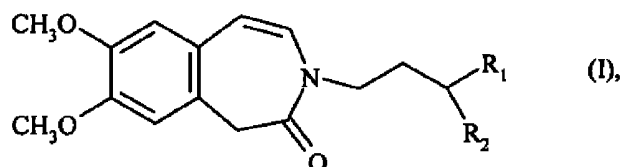
Derfor, i betraktning av den industrielle verdi av iva-
 bradin og dens salter, har det vært påkrevd å finne en
 20 effektiv fremgangsmåte som spesielt tillater 1,3-dihydro-
 2H-3-benzazepin-2-onforbindelsen med formel (I) å bli
 oppnådd i et godt utbytte mens anvendelsen av hygroskopiske
 reagenser unngås.

Søkeren har funnet at alkyleringsreaksjonen av forbindelsen
 25 med formel (IV) med en bromert forbindelse også kunne
 utføres i nærvær av natriumhydroksid, kaliumhydroksid,
 ammoniakk i vandig løsning, et karbonat eller bikarbonat,

spesielt et karbonat eller bikarbonat av natrium, kalium eller cesium, hvis håndtering er mye lettere, spesielt i en industriell skala.

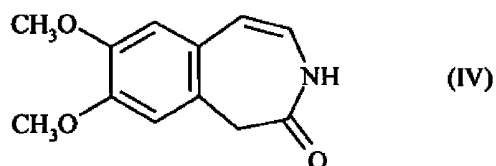
5 Dette faktum er overraskende fordi det stride mot det som vanligvis observeres i tilfellet med laktamer, hvis deprotonering vanligvis krever anvendelsen av en sterkere base.

Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for syntesen av forbindelser med formel (I):

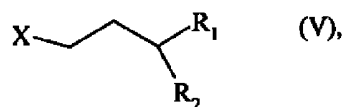


10 hvori R_1 og R_2 , som kan være det samme eller forskjellige, hver representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkoksygruppe eller danner, sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring,

15 hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at forbindelsen med formel (IV):



underkastes en alkyleringsreaksjon ved å anvende forbindelsen med formel (V):



hvor R_1 og R_2 er som definert i det foregående og X representerer en utgående gruppe,

i et organisk eller hydroorganisk løsningsmiddel,

i nærvær av en base valgt fra natriumhydroksid, kaliumhydroksid, ammoniakk i vandig løsning, karbonater og bikarbonater,

for å gi, etter isolering, forbindelsen med formel (I).

Blant de utgående grupper kan det nevnes, uten å implisere noen begrensning, halogenatomer, fortrinnsvis et bromatom, og gruppene tosyilat, mesyilat og triflat.

"Hydroorganisk løsningsmiddel" er forstått å bety en blanding av vann og et organisk løsningsmiddel.

Blant de organiske løsningsmidler som kan anvendes i fremgangsmåten av oppfinnelsen kan det nevnes, uten å implisere noen begrensning, N-metylpyrrolidon (NMP), dimetylformamid (DMF) og dimetylsulfoksid (DMSO).

Det organiske løsningsmiddel som er foretrukket for fremgangsmåten av den foreliggende oppfinnelse er N-metylpyrrolidon.

Det hydroorganiske løsningsmiddel som er foretrukket for fremgangsmåten av den foreliggende oppfinnelse er en blanding av vann og N-metylpyrrolidon.

Natriumhydroksidet og kaliumhydroksidet kan anvendes i form av et fast stoff eller i form av vandige eller organiske løsninger.

Når basen er natriumhydroksid, anvendes den fortrinnsvis i vandig løsning.

Mengden av natriumhydroksid er fortrinnsvis fra 1 til 2 mol per mol av forbindelse med formel (IV).

I nærvær av natriumhydroksid er reaksjonstemperaturen fortrinnsvis fra 20 til 100 °C.

- 5 Foretrukne karbonater eller bikarbonater er natrium-, kalium- eller cesiumkarbonater eller bikarbonater.

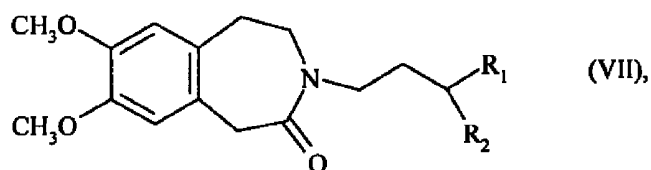
I nærvær av natriumkarbonat eller kaliumkarbonat er reaksjonstemperaturen fortrinnsvis høyere enn 80 °C.

- 10 I fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er de fortrinnsvis anvendte forbindelser med formel (V) de hvori R₁ og R₂ danner, sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring.

- 15 Forbindelsene med formel (I) hvori R₁ og R₂ danner, sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring er nye produkter som er nyttige som synteseintermediater i den kjemiske eller farmasøytiske industri, og som sådan danner de en vesentlig del av den foreliggende oppfinnelse.

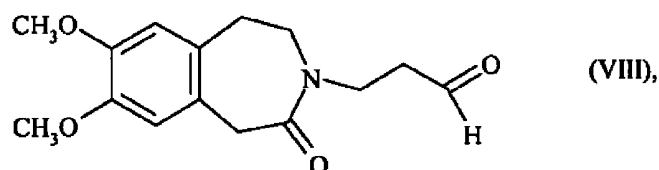
- 20 Forbindelsene med formel (I) oppnådd i fremgangsmåten av den foreliggende oppfinnelse er spesielt nyttige som synteseintermediater i syntesen av ivabradin og addisjons-salter derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

- 25 Eksempelvis gir katalytisk hydrogenering av en forbindelse med formel (I) den tilsvarende hydrogenerte forbindelse med formel (VII):



hvor R_1 og R_2 er som definert for formel (I),

avbeskyttelse av diacetalet gir aldehydet med formel (VIII):



5 som reageres med (7S)-3,4-dimetoksybicyklo[4,2,0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-N-metylmethanamin under betingelser for reduktiv aminering for å gi ivabradin.

Eksempelene under illustrerer oppfinnelsen.

10 EKSEMPEL 1: 3-[2-(1,3-dioksolan-2-yl)-etyl]-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on - prosedyre i nærvær av natriumhydroksid

Introduser 100 g 7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on, 200 ml N-metylpyrrolidon og 115 g 2-(2-brometyl)-1,3-dioksolan i en reaktor og bring deretter reaksjonsblandingens temperatur til 40 °C og tilsett 71 g 30 %
 15 natriumhydroksidløsning, mens blandingens temperatur holdes ved 40 °C. Varm deretter blandingen ved 60 °C og omrør i 2 timer; hell deretter i 400 ml vann ved 60 °C og avkjøl reaksjonsblandingens til 20 °C og deretter, etter 1 time, til 2 °C.

20 Filtrer fra det oppnådde presipitat, vask det og tørk det.

Tittelforbindelsen oppnås i et utbytte på 87 %.

EKSEMPEL 2: 3-[2-(1,3-dioksolan-2-yl)-etyl]-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on - prosedyre i nærvær av kaliumkarbonat

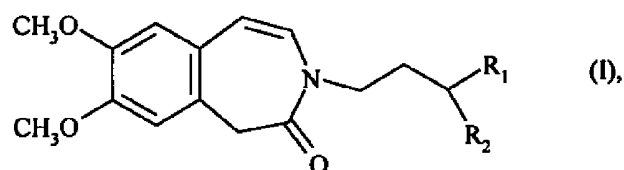
Introduser 100 g 7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazepin-2-on, 250 ml N-metylpyrrolidon og 180,4 g kaliumkarbonat i en reaktor og omrør deretter blandingen i 3 timer ved 130 °C. Tilsett deretter 2-(2-brometyl)-1,3-dioksolan ved tre
5 anledninger (90,8 g, 40,7 g og så 16,3 g) med intervaller på 2 timer og ved 130 °C, under kraftig omrøring.

Etter retur til omgivelsestemperatur isoler forbindelsen ved å presipitere fra vann, bråkjøling, filtrering og tørking.

10 Tittelforbindelsen oppnås i et utbytte på 80 %.

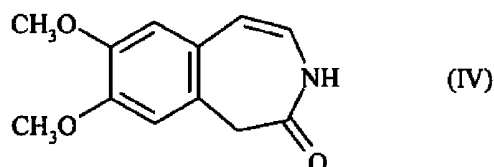
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelser med formel (I):

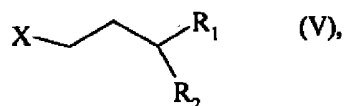


hvor R_1 og R_2 , som kan være det samme eller forskjellige,
 5 hver representerer en lineær eller forgrenet (C_1 - C_8)alkoksygruppe eller danner, sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen med formel (IV):



underkastes en alkyleringsreaksjon ved å anvende forbindelsen med formel (V):



hvor R_1 og R_2 er som definert i det foregående og X representerer en utgående gruppe,

15 i et organisk eller hydroorganisk løsningsmiddel,

i nærvær av en base valgt fra natriumhydroksid, kaliumhydroksid, ammoniakk i vandig løsning, karbonater og bikarbonater,

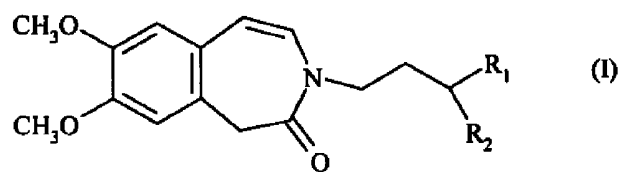
for å gi, etter isolering, forbindelsen med formel (I).

- 5 2. Syntesefremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et
reagens med formel (V) hvori X representerer et halogenatom
eller en tosylat-, mesylat- eller triflatgruppe.
3. Syntesefremgangsmåte ifølge krav 2,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes et
reagens med formel (V) hvori X representerer et bromatom.
4. Syntesefremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det organiske
15 løsningsmiddel er N-metylpyrrolidon.
5. Syntesefremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes natrium-
hydroksid i vandig løsning.
- 20 6. Syntesefremgangsmåte ifølge krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden natriumhy-
droksid er fra 1 til 2 mol per mol av forbindelse med
formel (IV).
7. Syntesefremgangsmåte ifølge enten krav 5 eller krav 6,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonstemperaturen
er fra 20 til 100 °C.
8. Syntesefremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes natrium-
30 karbonat eller kaliumkarbonat.

9. Syntesefremgangsmåte ifølge krav 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonstemperaturen
er høyere enn 80 °C.

10. Syntesefremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av
5 kravene 1 til 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at som reagens anvendes
det en forbindelse med formel (V) hvori R₁ og R₂ danner,
sammen med karbonatomet som bærer dem, en 1,3-dioksan-,
1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring.

10 11. Forbindelse med formel (I):



hvor R₁ og R₂ danner, sammen med karbonatomet som bærer
dem, en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepan-
ring.

12. Fremgangsmåte for syntesen av ivabradin, farmasøytisk
15 akseptable salter derav og hydrater derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med
formel (IV) omdannes til intermediatforbindelsen med formel
(I) i henhold til fremgangsmåten ifølge krav 1, og deretter
omdannes intermediatforbindelsen med formel (I) til
20 ivabradin.