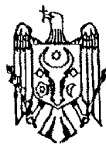




MD 4461 B1 2017.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4461** (13) **B1**
(51) Int.Cl: C07C 235/34 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2014 0028
(22) Data depozit: 2014.03.20(31) Nr.: 1352741
(32) Data: 2013.03.26

(33) Țara: FR

(41) Data publicării cererii:
2014.09.30, BOPI nr. 9/2014(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2017.01.31, BOPI nr. 1/2017

(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventator: LE FLOHIC Alexandre, FR

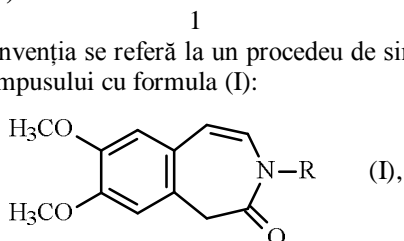
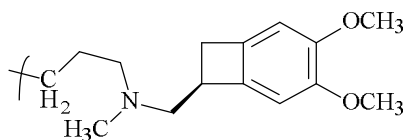
(73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana

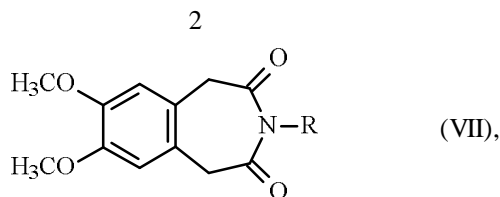
(54) Procedeu de sinteză a compușilor 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onei și aplicarea în sinteza ivabradinei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de sinteză a compusului cu formula (I):

unde R reprezintă o grupă *para*-metoxibenzil (PMB) sau următoarea grupă:

conform căruia compusul cu formula (VII):

unde R este definit mai sus, este supus unei reacții de reducere, în prezența LiBH(Et)₃, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (I).

Se aplică în sinteza ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid farmaceutic acceptabil.

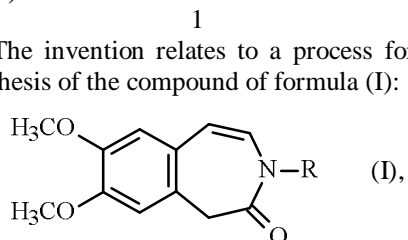
Revendicări: 11

MD 4461 B1 2017.01.31

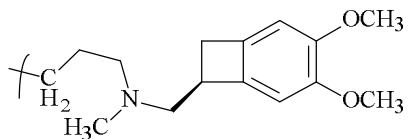
(54) Process for the synthesis of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one compounds and application in the synthesis of ivabradine

(57) Abstract:

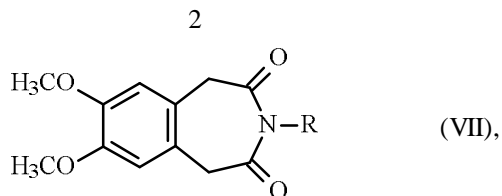
The invention relates to a process for the synthesis of the compound of formula (I):



wherein R represents a *para*-methoxybenzyl (PMB) group or the following group:



characterized in that the compound of formula (VII):



wherein R is as defined above, is subjected to a reduction reaction, in the presence of $\text{LiBH}(\text{Et})_3$, in an organic solvent to yield the compound of formula (I).

It is applied in the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

Claims: 11

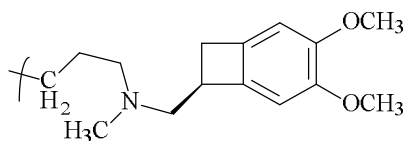
(54) Способ синтеза соединений 7,8-диметокси-1,3-дигидро-2H-3-бензазепин-2-она и применение в синтезе ивабрадина

(57) Реферат:

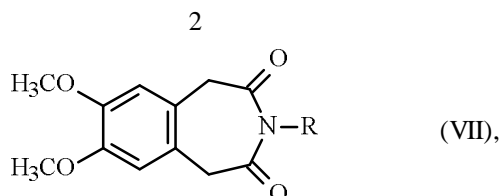
Изобретение относится к способу синтеза соединения формулы (I):



где R представляет группу *para*-метоксибензила (PMB) или следующую группу:



согласно которому соединение формулы (VII):



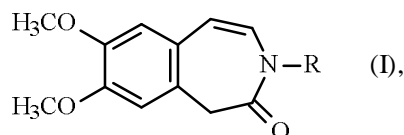
где R определен выше, подвергают реакции восстановления в присутствии $\text{LiBH}(\text{Et})_3$, в органическом растворителе, для получения соединения формулы (I).

Применяется для синтеза ивабрадина и его аддитивных солей с фармацевтически приемлемой кислотой.

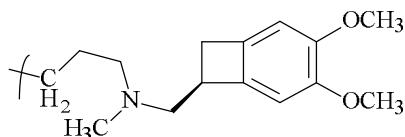
П. формулы: 11

Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a compusului cu formula (I):

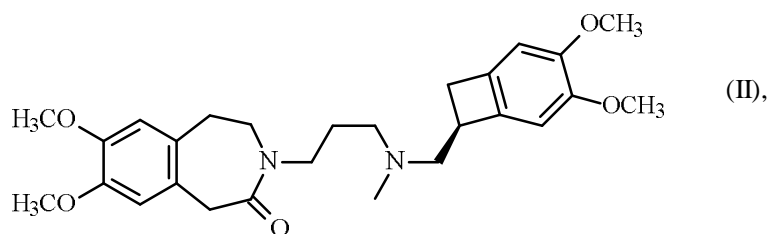


5 unde R reprezintă o grupă *para*-metoxibenzil (PMB) sau următoarea grupă:



precum și la aplicarea acestui procedeu de sinteză în prepararea ivabradinei și a unuia dintre intermediarii săi cheie de sinteză.

Ivabradina cu formula (II):



10

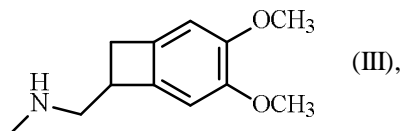
sau 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, precum și sărurile sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, și îndeosebi clorhidratul său, posedă proprietăți farmacologice și terapeutice foarte valoroase, în special proprietăți bradicardice, ceea ce face ca acești compuși să fie utili în tratamentul sau prevenirea

15 diverselor situații clinice de ischemie miocardică, cum este angina pectorală, infarctul miocardic și tulburările asociate ale ritmului, precum și în diverse patologii ce se referă la tulburări ale ritmului, în special supraventriculare, și în cazuri de insuficiență cardiacă.

20

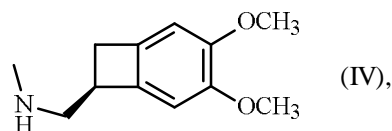
Prepararea și utilizarea terapeutică a ivabradinei și a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic, și îndeosebi a clorhidratului său au fost descrise în brevetul european EP 0 534 859 [1].

Brevetul respectiv descrie sinteza clorhidratului de ivabradină pornind de la compusul cu formula (III):

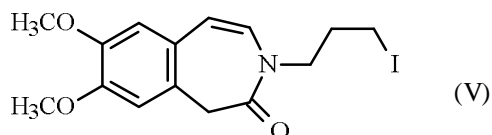


25

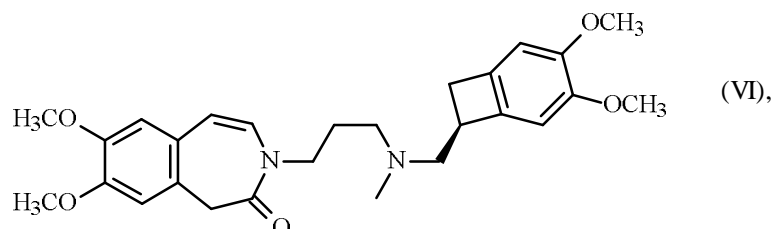
care este descompus pentru a obține compusul cu formula (IV):



care este supus reacției cu compusul cu formula (V):



pentru a obține compusul cu formula (VI):



5 hidrogenarea catalitică a căruia duce la obținerea ivabradinei, care este apoi transformată în clorhidratul său.

Dezavantajul metodei de sinteză descrise în EP 0 534 859 constă în faptul că aceasta permite obținerea ivabradinei cu un randament de doar 1%.

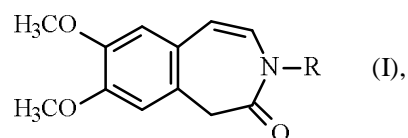
10 Brevetul EP 0 534 859 descrie, de asemenea, prepararea compusului cu formula (V), un intermediar în sinteza ivabradinei pornind de la 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă.

Pentru prepararea 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-unei, în brevetul dat se face referință la publicarea Reiffen M. et al. Specific bradycardic agents. Chemistry, pharmacology, and structure-activity relationships of substituted benzazepinones, a new class of compounds exerting antiischemic properties. Journal of Medicinal Chemistry, 1990, vol. 33 (5), p. 1496-1504. În această publicare se descrie sinteza acestui compus clorurat pornind de la 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă.

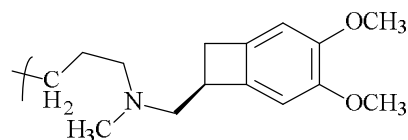
Având în vedere valoarea farmaceutică a ivabradinei, este important de a o putea obține cu ajutorul unui procedeu eficient de sinteză cu un randament bun.

20 De asemenea, este îndeosebi de valoros de a obține randamente bune de compuși de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă, care sunt precursorii ivabradinei.

Prezenta invenție se referă la un procedeu de sinteză a compusului cu formula (I):

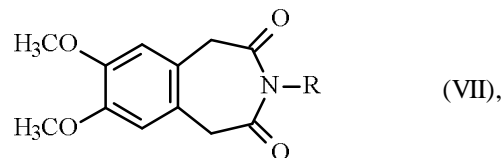


unde R reprezintă o grupă *para*-metoxibenzil (PMB) sau următoarea grupă:



25

caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VII):



unde R este astfel cum este definit mai sus, este supus unei reacții de reducere, în prezența $\text{LiBH}(\text{Et})_3$, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (I).

30 Cantitatea de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ utilizată pentru efectuarea reacției de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este cuprinsă, de preferință, între 1 și 3 echivalenți.

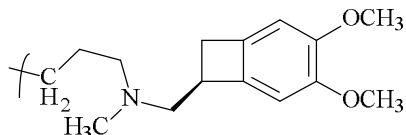
Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea reacției de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) pot fi menționați fără a se

limita la tetrahidrofuran (THF), metiltetrahidrofuran (MeTHF), diclorometan, toluen și eter diizopropilic.

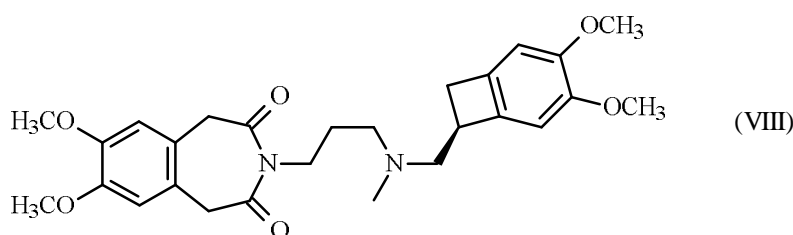
Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este, de preferință, tetrahidrofuranul.

5 Reacția de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este, de preferință, efectuată la o temperatură cuprinsă între -100°C și 20°C.

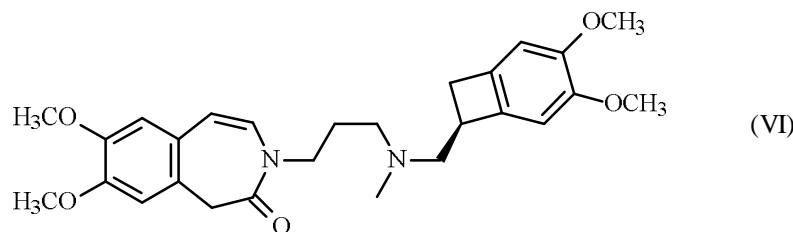
În cazul în care R reprezintă următoarea grupă:



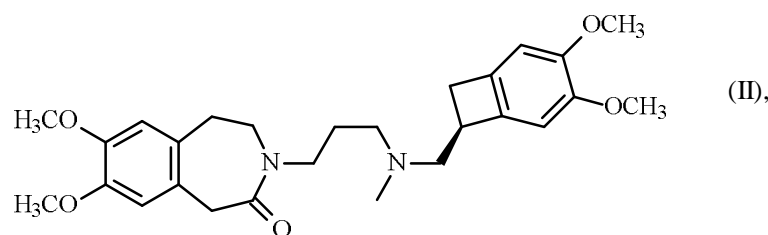
10 invenția prezentă se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei, caracterizat prin aceea că compusul cu formula (VIII), un caz specific al compușilor cu formula (VII):



este supus unei reacții de reducere conform procedurii descris mai sus pentru a obține compusul cu formula (VI), un caz specific al compușilor cu formula (I):

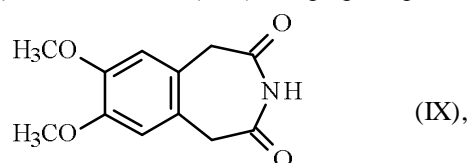


15 și apoi compusul cu formula (VI) este supus hidrogenării catalitice pentru a obține ivabradina cu formula (II):

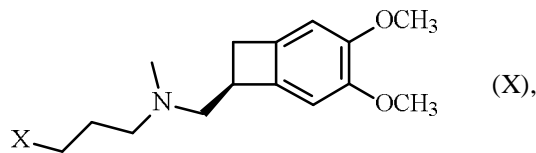


20 care poate fi transformată într-o sare de adiție a acesteia cu un acid acceptabil farmaceutic selectat dintre acidul clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, acetic, trifluoroacetic, lactic, piruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartric, maleic, citric, ascorbic, oxalic, metansulfonic, benzensulfonic și camforic, și în hidrații acestora.

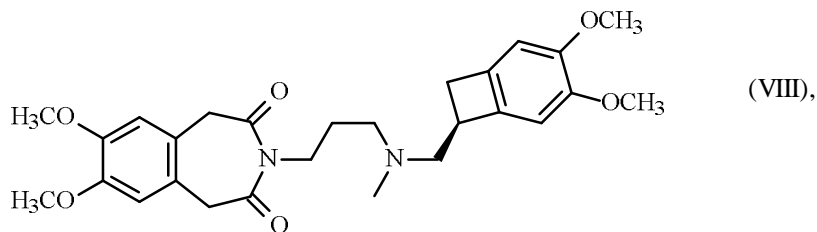
25 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei pornind de la compusul cu formula (VIII), caracterizat prin aceea că compusul menționat cu formula (VIII) este preparat pornind de la compusul cu formula (IX):



care este supus reacției cu compusul cu formula (X):

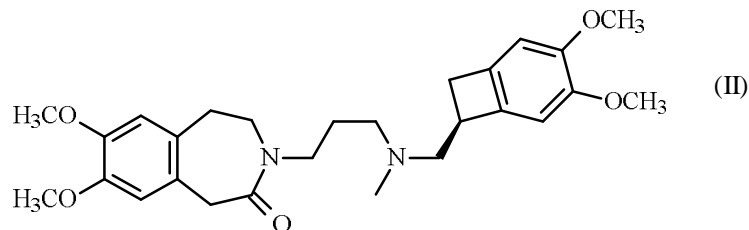


unde X reprezintă un atom de halogen, o grupă mezilat sau o grupă tozilat, în prezența unei baze, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (VIII):



5

care este apoi transformat în compusul cu formula (VI) conform procedurii descrisă mai sus, compusul menționat cu formula (VI) fiind transformat în ivabradină cu formula (II):



10 prin reacția de hidrogenare catalitică descrisă mai sus. Printre bazele care pot fi utilizate pentru efectuarea reacției între compusul cu formula (IX) și compusul cu formula (X) pot fi menționate fără a se limita la bazele anorganice, cum ar fi carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de cesiu, hidrogenocarbonatul de potasiu și hidrogenocarbonatul de sodiu, și bazele organice, cum ar fi trietilamina, diizopropiletilamina și piridina.

15

Baza utilizată pentru efectuarea reacției între compusul cu formula (IX) și compusul cu formula (X) este, de preferință, carbonatul de potasiu.

Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea reacției între compusul cu formula (IX) și compusul cu formula (X) pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, acetonitrilul, acetona, metiletilcetona (MEK), dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidona (NMP) și dimetilsulfoxidul (DMSO).

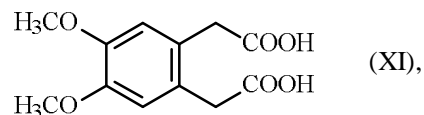
20

Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției între compusul cu formula (IX) și compusul cu formula (X) este, de preferință, dimetilformamida (DMF).

25

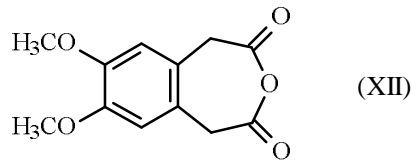
Reacția între compusul cu formula (IX) și compusul cu formula (X) este efectuată, de preferință, la o temperatură cuprinsă între 20°C și 150°C.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a ivabradinei pornind de la compusul cu formula (VIII), caracterizat prin aceea că compusul menționat cu formula (VIII) este preparat pornind de la compusul cu formula (XI):

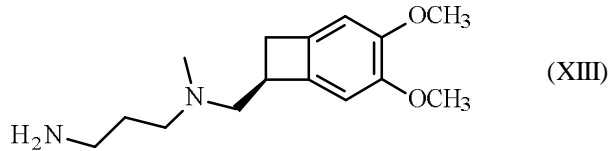


30

care este transformat în compusul cu formula (XII):

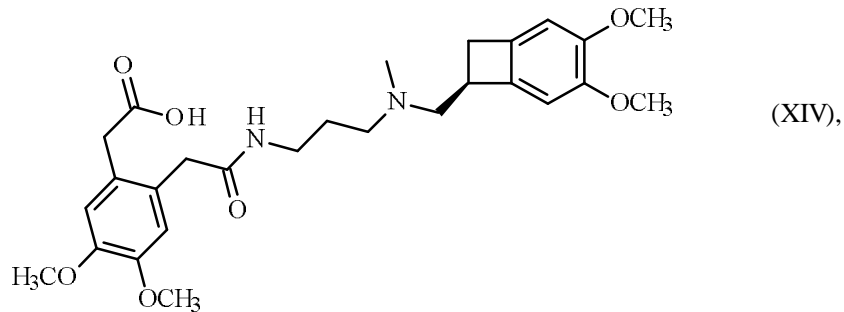


prin intermediul unei reacții de ciclizare în prezența unui agent de cuplare, într-un solvent organic, compusul menționat cu formula (XII) fiind apoi supus reacției cu compusul cu formula (XIII):



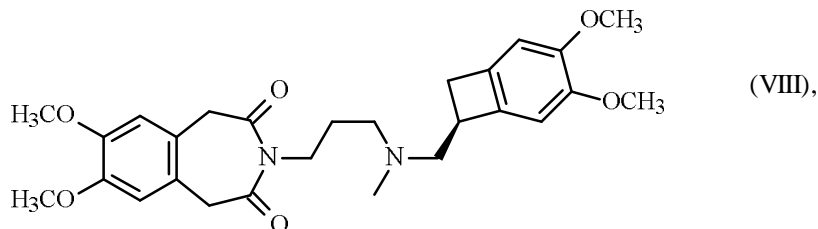
5

în prezența unei baze, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (XIV):



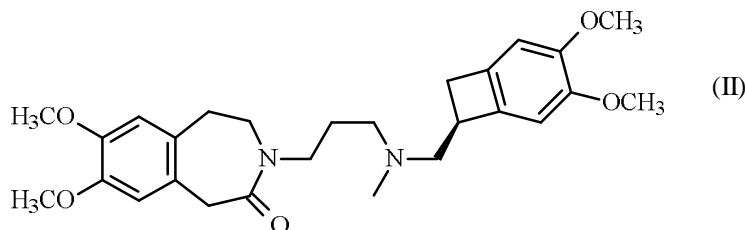
10

care este supus unei reacții de ciclizare în prezența unui agent de cuplare, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (VIII):



15

care este transformat în compusul cu formula (VI) conform procedului descris mai sus, compusul menționat cu formula (VI) fiind transformat în ivabradină cu formula (II):



prin intermediul reacției de hidrogenare catalitică descrisă mai sus.

Compusul cu formula (XII) este, de preferință, format *in situ*, adică nu este izolat înainte de a fi supus reacției cu compusul cu formula (XIII).

20

Printre agenții de cuplare, care pot fi utilizați în reacția de ciclizare a compusului cu formula (XI) în compusul cu formula (XII), pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, următorii reactivi: clorura de oxalil, clorura de tionil, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), *N,N*-carbonildiimidazolul

(CDI), anhidrida ciclică a acidului 1-propanfosfonic (T3P) și 1-(metilsulfonil)-1H-benzotriazolul.

Agentul de cuplare utilizat în reacția de ciclizare a compusului cu formula (XI) în compusul cu formula (XII) este, de preferință, clorura de tionil.

5 Cantitatea de clorură de tionil utilizată pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XI) în compusul cu formula (XII) este cuprinsă, de preferință, între 1 și 5 echivalenți.

Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XI) în compusul cu formula (XII), pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, tetrahidrofuranul (THF), metil tetrahidrofuranul (MeTHF), diclorometanul, toluenul și eterul diizopropilic.

Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XI) în compusul cu formula (XII) este, de preferință, toluenul.

15 Reacția de ciclizare a compusului cu formula (XI) în compusul cu formula (XII) este efectuată, de preferință, la o temperatură cuprinsă între 20°C și 110°C.

Printre bazele care pot fi utilizate pentru efectuarea reacției dintre compusul cu formula (XII) și compusul cu formula (XIII), pot fi menționate, fără a se limita la acestea, bazele anorganice, cum ar fi carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, carbonatul de cesiu, hidrocarbonatul de potasiu și hidrocarbonatul de sodiu, precum și bazele organice, cum ar fi trietilamina, diizopropiletilamina și piridina.

20 Baza utilizată în reacția dintre compusul cu formula (XII) și compusul cu formula (XIII) este, de preferință, trietilamina.

Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea reacției dintre compusul cu formula (XII) și compusul cu formula (XIII) pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, tetrahidrofuranul (THF), metiltetrahidrofuranul (MeTHF), diclorometanul, toluenul și eterul diizopropilic.

Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției dintre compusul cu formula (XII) și compusul cu formula (XIII) poate fi compus, de asemenea, dintr-un amestec de doi solvenți dintre solvenții organici sus-menționați.

30 Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției dintre compusul cu formula (XII) și compusul cu formula (XIII) este, de preferință, un amestec de toluen și diclorometan.

Reacția dintre compusul cu formula (XII) și compusul cu formula (XIII) este efectuată, de preferință, la o temperatură cuprinsă între 0°C și 110°C.

35 Printre agenții de cuplare, care pot fi utilizați pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XIV), pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, următorii reactivi: clorura de oxalil, clorura de tionil, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), *N,N*-carbonildiimidazolul (CDI), anhidrida ciclică a acidului 1-propanfosfonic (T3P) și 1-(metilsulfonil)-1H-benzotriazolul.

40 Agentul de cuplare utilizat pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XIV) este, de preferință, clorura de tionil.

Cantitatea de clorură de tionil utilizată pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XIV) este cuprinsă, de preferință, între 1 și 3 echivalenți.

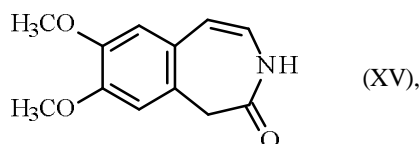
45 Printre solvenții organici care pot fi utilizați pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XIV) pot fi menționați, fără a se limita la aceștia, tetrahidrofuranul (THF), metiltetrahidrofuranul (MeTHF), diclorometanul, toluenul și eterul diizopropilic.

Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XIV) poate fi compus, de asemenea, dintr-un amestec de doi solvenți dintre solvenții organici sus-menționați.

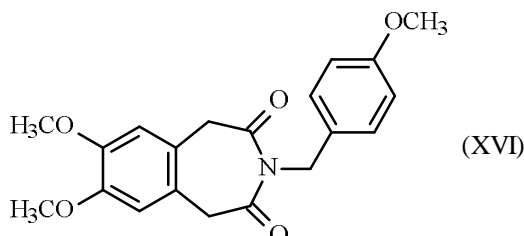
Solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției de ciclizare a compusului cu formula (XIV) este, de preferință, un amestec de toluen și diclorometan.

50 Reacția de ciclizare a compusului cu formula (XIV) este efectuată, de preferință, la o temperatură cuprinsă între 0°C și 110°C.

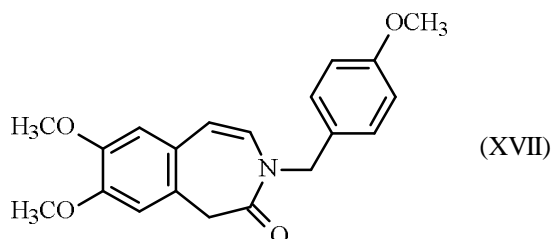
55 Atunci când R reprezintă o grupă *para*-metoxibenzil, prezenta invenție se referă, de asemenea, la un procedeu de sinteză a compusului cu formula (XV):



caracterizat prin aceea că compusul cu formula (XVI), un caz specific al compușilor cu formula (VII):



- 5 este supus unei reacții de reducere conform procedurii descris mai sus, pentru a obține compusul cu formula (XVII), un caz specific al compușilor cu formula (I):



apoi compusul cu formula (XVII) este deprotejat pentru a obține compusul cu formula (XV). Deprotejarea compusului cu formula (XVII) este efectuată, de preferință, în acid trifluoroacetic la reflux.

10 Compusul cu formula (XV) este util în calitate de intermediar în sinteza ivabradinei, după cum s-a dezvăluit în cererea de brevet EP 2 135 861.

Compușii cu formulele (VIII) și (XIV) sunt compuși noi, pentru utilizarea în calitate de intermediari de sinteză în industria chimică sau farmaceutică, în special în sinteza ivabradinei, a sărurilor sale de adiție cu un acid acceptabil farmaceutic și a hidraților acestora, astfel ei formează o parte integrantă a prezentei invenții.

Lista abrevierilor utilizate:

DMF: dimetilformamidă

IR: infraroșu

20 RMN: Rezonanță magnetică nucleară

p.t.: punct de topire

THF: tetrahidrofuran

Cromatografia flash pe coloană de silice este efectuată cu ajutorul unui aparat de cromatografie automată Buchi Sepacore.

25 Spectrele RMN sunt înregistrate pe un aparat Bruker la 400 MHz pentru spectrele proton și la 100 MHz pentru spectrele carbon.

Devierile chimice sunt exprimate în ppm (referință internă: TMS).

Următoarele abrevieri au fost utilizate pentru descrierea punctelor maxime: singlet (s), dublet (d), dublet de dubleturi (dd), triplet (t), cvadruplet (q), multiplu (m).

30 Exemplele de mai jos ilustrează invenția.

PREPARAREA A:

Oxalat de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-dionă

35 Într-un reactor se introduc 5,9 g de 7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-dionă (25,1 mmol), 7,1 g de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amină (25,1 mmol, 1 echiv.), 1,5 echivalenți de K₂CO₃ (37,5 mmol), 0,2 echivalenți de KI (5 mmol) și 60 ml de DMF. Amestecul de reacție este încălzit la 80°C timp de 2 ore, răcit până la temperatura ambiantă, apoi se introduc 90 mL de apă rece ca gheața. Produsul este extras cu diclorometan (2 x 60 mL).

Faza organică este spălată cu soluție apoasă de NaHCO₃ de 10% (60 mL), apoi cu soluție apoasă saturată de NaCl până la eliminarea DMF. După uscare, produsul este obținut în formă uleioasă (11,4 g, 23,6 mmol), care este dizolvat în acetat de etil (34 mL). Amestecul este încălzit la reflux, apoi se introduce o soluție de acid oxalic (23,6 mmol) în etanol (34 mL). Amestecul este răcit până la temperatura ambiantă, agitat timp de 2 ore și apoi filtrat, iar filtratul este spălat cu etanol (20 mL). Produsul sub formă de sare este uscat într-un cuptor cu ventilație la 40°C; se obțin 8,4 g de produsul indicat în denumire sub formă de o pudră de culoare bej.

Randament: 57%

Analiza bazei:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1.59 ppm (2H, m) – 1.61 ppm (2H, m) – 2.16 ppm (3H, m) – 2.39 ppm (1H, m) – 2.60 ppm (3H, m) – 3.13 ppm (1H, m) – 3.22 ppm (2H, m) – 3.28 ppm (1H, m) – 3.36 ppm (1H, m) – 3.66 ppm (3H, s) – 3.67 ppm (3H, s) – 3.68 ppm (3H, s) – 3.69 ppm (3H, s) – 3.71 ppm (2H, m) – 6.64 ppm (1H, d) – 6.68 ppm (1H, d) – 6.71 ppm (1H, s) – 6.81 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 26.24 ppm (CH₂) – 27.55 ppm (CH₂) – 36.38 ppm (CH₂) – 39.16 ppm (CH₂) – 41.54 ppm (CH₂) – 41.58 ppm (CH) – 42.90 ppm (CH₃) – 56.54 ppm (CH₂) – 56.56 ppm (CH₃) – 56.70 ppm (CH₃) – 56.98 ppm (CH₃) – 57.03 ppm (CH₃) – 63.15 ppm (CH₂) – 108.63 ppm (CH) – 109.30 ppm (CH) – 115.34 ppm (CH) – 115.73 ppm (CH) – 127.08 ppm (C q) – 128.15 ppm (C q) – 136.66 ppm (C q) – 140.30 ppm (C q) – 149.60 ppm (C q) – 149.76 ppm (C q) – 150.99 ppm (C q) – 151.57 ppm (C q) – 173.35 ppm (C q) – 173.95 ppm (C q)

PREPARAREA B:

Acid {2-[2-({3-[[{(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]-propil)amino)-2-oxoetil]-4,5-dimetoxifenil}acetic

Se adaugă 2,1 g de clorură de tionil (17,7 mmol, 1,6 echiv.) la o suspensie de acid 2,2'-(4,5-dimetoxibenzen-1,2-diil)diacetic (2,76 g, 10,9 mmol, 1 echiv.) în toluen (50 mL). Amestecul de reacție este încălzit până la 80°C și menținut la această temperatură timp de 4 ore prin agitare. La amestecul de reacție se adaugă o încărcătură suplimentară de clorură de tionil (519 mg, 4,36 mmol), se menține timp de 1 oră și apoi se răcește până la temperatura ambiantă.

La soluția obținută se adaugă, la temperatura ambiantă, trietilamină (3,31 g, 32,7 mmol, 3 echiv.) dizolvată în diclorometan (5 mL), apoi o soluție de *N*-[[{(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-*N*-metilpropan-1,3-diamină (2,87 g, 10,9 mmol, 1 echiv.) dizolvată în diclorometan (10 mL). După menținerea în contact timp de 30 minute, se adaugă 6 mL de apă, faza apoasă se acidulează cu soluție de acid clorhidric 1N și se extrage cu diclorometan (70 mL). După uscarea fazei organice, reziduul este purificat prin cromatografie flash pe o coloană de silice (diclorometan/metanol/trietilamină, proporții 80/20/0,1). Se obțin 1,92 g de produsul indicat în denumire sub formă de beza de culoare bej.

Randament: 35%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1.62 ppm (2H, m) – 2.26 ppm (3H, s) – 2.44 (2H, m) – 2.52 ppm (1H, dd) – 2.65 ppm (1H, dd) – 2.79 ppm (1H, m) – 3.13 ppm (2H, m) – 3.18 ppm (1H, dd) – 3.44 ppm (2H, m) – 3.46 ppm (2H, s) – 3.49 ppm (2H, s) – 3.72 ppm (2H, m) – 3.73 ppm (3H, s) – 3.74 ppm (3H, s) – 3.77 ppm (3H, s) – 6.59 ppm (1H, s) – 6.63 ppm (1H, s) – 6.67 ppm (1H, s) – 6.72 ppm (1H, s) – 7.62 ppm (NH, t).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 26.1 ppm (CH₂) – 35.5 ppm (CH₂) – 37.7 ppm (CH₂) – 39.6 ppm (CH₃) – 40.7 ppm (CH₂) – 41.5 ppm (CH) – 42.1 ppm (CH₂) – 55.1 ppm (CH₂) – 55.8 ppm (CH₃) – 55.9 ppm (CH₃) – 56.2 (CH₃) ppm – 56.3 ppm (CH₃) – 60.9 ppm (CH₂) – 106.7 ppm (CH) – 107.4 ppm (CH) – 112.7 ppm (CH) – 113.7 ppm (CH) – 126.5 ppm (C q) – 128.6 ppm (C q) – 134.7 ppm (C q) – 137.6 ppm (C q) – 147.6 ppm (C q) – 147.8 ppm (C q) – 149.5 ppm (C q) – 150.1 ppm (C q) – 172.3 ppm (C q) – 178.2 ppm (C q).

PREPARAREA C:

3-{3-[[{(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1*H*-3-benzazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dionă

Se adaugă clorură de tionil (1,68 mmol, 1,68 echiv.) la o suspensie de acid {2-[2-({3-[[{(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]pro-

pil}amino)-2-oxo-etil]-4,5-dimetoxifenil}acetic (500 mg, 1 mmol) într-un amestec de toluen /diclormetan (15 mL, 66/33) la 60°C. După menținerea în contact timp de 3 ore 30 minute, se adaugă 0,5 mmol de clorură de tionil dizolvată în 5 mL de diclormetan (0,5 echiv.). După menținerea în contact timp de 1 oră 30 minute, amestecul de reacție este răcit până la 25°C. La amestec se adaugă soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1N (10 mL) și diclormetan (10 mL). Cele două faze se separă, iar faza organică este supusă uscării pe sulfat de sodiu și apoi este uscată. Se obțin 0,38 g de ulei de culoare roșie închisă. Produsul poate fi purificat prin cromatografie flash pe o coloană de silice (eluant: diclormetan/metanol 95/5).

10 Randament: 48%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.59 ppm (2H, m) – 1.61 ppm (2H, m) – 2.16 ppm (3H, m) – 2.39 ppm (1H, m) – 2.60 ppm (3H, m) – 3.13 ppm (1H, m) – 3.22 ppm (2H, m) – 3.28 ppm (1H, m) – 3.36 ppm (1H, m) – 3.66 ppm (3H, s) – 3.67 ppm (3H, s) – 3.68 ppm (3H, s) – 3.69 ppm (3H, s) – 3.71 ppm (2H, m) – 6.64 ppm (1H, d) – 6.68

15 ppm (1H, d) – 6.71 ppm (1H, s) – 6.81 ppm (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 26.24 ppm (CH_2) – 27.55 ppm (CH_2) – 36.38 ppm (CH_2) – 39.16 ppm (CH_2) – 41.54 ppm (CH_2) – 41.58 ppm (CH) – 42.90 ppm (CH_3) – 56.54 ppm (CH_2) – 56.56 ppm (CH_3) – 56.70 ppm (CH_3) – 56.98 ppm (CH_3) – 57.03 ppm (CH_3) – 63.15 ppm (CH_2) – 108.63 ppm (CH) – 109.30 ppm (CH) – 115.34 ppm (CH) – 115.73 ppm (CH) – 127.08 ppm (C q) – 128.15 ppm (C q) – 136.66 ppm (C q) – 140.30 ppm (C q) – 149.60 ppm (C q) – 149.76 ppm (C q) – 150.99 ppm (C q) – 151.57 ppm (C q) – 173.35 ppm (C q) – 173.95 ppm (C q).

PREPARAREA D:

7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibenzil)-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-dionă

25 Se introduc 3 g de 7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-dionă (12,8 mmol), 2 g de clorură de 4-metoxibenzil (12,8 mmol, 1 echiv.), 2,64 g de K_2CO_3 (19,1 mmol, 1,5 echiv.), 1,06 g de KI (6,4 mmol, 0,5 echiv.) și 30 mL de acetonitril într-un balon cu trei gâturi de 100 mL. Amestecul de reacție este încălzit la 80°C timp de 3 ore 30 minute. Se introduce de trei ori câte 1 g de clorură de 4-metoxibenzil și amestecul de reacție este menținut la 80°C timp de 24 ore. După readucerea la temperatura ambiantă, se introduc 30 mL de apă și 30 mL de diclormetan. După extragerea și uscarea fazei organice, uleiul obținut de culoare roșie închisă este purificat prin cromatografie flash pe coloană de silice (eluant: diclormetan/metanol 99/1) pentru a obține produsul indicat în denumire.

Randament: 52%

35 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.73 ppm (3H, s) – 3.85 ppm (6H, s) – 4.01 ppm (4H, s) – 4.85 ppm (2H, s) – 6.77 ppm (4H, m) – 7.20 ppm (2H, d).

40 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 44.71 ppm (2 CH_2) – 45.08 ppm (CH_2) – 55.18 ppm (CH_3) – 56.11 ppm (2 CH_3) – 111.80 ppm (2 CH) – 113.60 ppm (2 CH) – 123.64 ppm (2 C q) – 129.69 ppm (C q) – 130.01 ppm (2 CH) – 148.75 ppm (2 C q) – 158.75 ppm (C q) – 170.82 ppm (2 C q).

EXEMPLUL 1:

3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă

45 O soluție de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-dionă (0,47 g, 0,97 mmol) în THF (10 mL) este răcită până la -78°C. Apoi la amestecul de reacție se adaugă lent $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ (1,3 g, 1,46 mmol, 1,5 echiv., în calitate de soluție 1M în THF). După 1 oră la -78°C, la amestec se adaugă 15 mL de HCl 1N. Amestecul de reacție revine lent la temperatura ambiantă, la care este menținut timp de 18 ore. Produsul este extras cu diclormetan (2 x 10 mL). Faza organică este uscată pe sulfat de sodiu și apoi evaporată. După purificare prin cromatografia flash pe coloană de silice (eluant: diclormetan/metanol 9/1), se obțin 180 mg de produsul așteptat.

Randament: 34%

55 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.72 ppm (2H, m) – 2.27 ppm (3H, s) – 2.33 ppm (2H, t) – 2.50 ppm (1H, dd) – 2.65 ppm (1H, m) – 2.67 ppm (1H, dd) – 3.21 ppm (1H, dd) – 3.44 ppm (2H, s) – 3.47 ppm (1H, m) – 3.61 ppm (2H, m) – 3.85 ppm (3H, s) – 3.86 ppm (6H, s) – 3.90 ppm (3H, s) – 6.23 ppm (1H, d) – 6.32 ppm (1H, d) – 6.70 ppm (1H, s) – 6.71 ppm (2H, s) – 6.79 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 26.3 ppm (CH₂) – 35.1 ppm (CH₂) – 40.7 ppm (CH) – 42.4 ppm (CH₃) – 43.3 ppm (CH₂) – 46.2 ppm (CH₂) – 54.7 ppm (CH₂) – 55.9 ppm (CH₃) – 56.2 ppm (CH₃) – 56.3 ppm (CH₃) – 61.9 ppm (CH₃) – 106.7 ppm (CH) – 107.4 ppm (CH) – 109.4 ppm (CH) – 111.2 ppm (CH) – 117.0 ppm (CH) – 124.8 ppm (C q) – 126.4 ppm (C q) – 128.7 ppm (CH) – 135.0 ppm (C q) – 139.1 ppm (C q) – 148.0 ppm (C q) – 149.3 ppm (C q) – 149.7 ppm (C q) – 149.8 ppm (C q) – 167.6 ppm (C q).

EXEMPLUL 2:

3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-onă

Intr-o autoclavă de 250 mL se adaugă 4 g de produsul obținut în Exemplul 1 și 2 g de Pd(OH)₂ (cu umiditatea de 20...50%) la o soluție de etanol (90 mL) și acid acetic (10 mL). După menținerea în contact timp de 5 ore la temperatura ambiantă sub o presiune de hidrogen de 5 bari, amestecul de reacție este filtrat pe Celite®. Reziduu obținut după concentrare sub presiune scăzută este extras în diclormetan (100 mL), apoi este spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Uleiul obținut după uscarea fazei organice pe MgSO₄ și apoi concentrarea sub presiune scăzută este purificat prin cromatografie pe silice (diclormetan/etanol/NH₄OH 28%: 95/5/0,5), se obțin 2,6 g de produsul indicat în denumire sub formă uleioasă.

Randament: 74%

IR (pur): Σ = 2788, 1646, 1519-1461, 1245-1105 cm⁻¹.

EXEMPLUL 3:

7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibenzil)-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă

Se adaugă 1 g de LiBH(Et)₃ (1,12 mmol, 1,33 echiv., soluție 1M în THF) la o soluție de 7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibenzil)-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-dionă (300 mg, 0,84 mmol) în THF (4,5 mL) la -78°C. Amestecul de reacție este menținut la această temperatură timp de 1 oră 30 minute prin agitare și apoi este hidrolizat cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (4 mL). După o revenire lentă la temperatura ambiantă, se introduc 2 mL de apă și 5 mL de diclormetan, faza apoasă este extrasă cu 10 mL de diclormetan, iar faza organică este uscată. Produsul brut obținut este purificat prin cromatografie flash pe coloană de silice (diclormetan/metanol 98/2) pentru a obține produsul indicat în denumire.

Randament: 63%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3.48 ppm (2H, s) – 3.75 ppm (3H, s) – 3.85 ppm (3H, s) – 3.89 ppm (3H, s) – 4.67 ppm (2H, s) – 6.18 ppm (1H, d) – 6.29 ppm (1H, d) – 6.68 ppm (1H, s) – 6.79 ppm (1H, s) – 6.80 ppm (2H, d) – 7.05 ppm (2H, d).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 43.20 ppm (CH₂) – 50.18 ppm (CH₂) – 55.22 ppm (CH₃) – 55.94 ppm (2 CH₃) – 109.42 ppm (CH) – 111.19 ppm (CH) – 113.94 ppm (2CH) – 117.30 ppm (CH) – 124.63 ppm (C q) – 126.41 ppm (C q) – 127.86 ppm (1CH) – 128.65 ppm (C q) – 128.96 ppm (2CH) – 147.95 ppm (C q) – 149.82 ppm (C q) – 158.92 ppm (C q) – 167.90 ppm (C q).

EXEMPLUL 4:

7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă

640 mg (1,89 mmol) de 7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibenzil)-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-onă se încălzesc la reflux în 4 mL de acid trifluoracetic. După menținerea în contact timp de 8 ore, se adaugă 8 mL de apă demineralizată și amestecul de reacție este filtrat. Precipitatul obținut este spălat succesiv cu 4 mL de apă demineralizată, apoi de două ori cu 4 mL de metanol pentru a obține, după uscare, 401 mg de pudră de culoare verde ce corespunde produsului indicat în denumire.

Randament: 97%

p.t.: 236°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3.42 ppm (2H, s) – 3.86 ppm (3H, s) – 3.88 ppm (3H, s) – 6.17 ppm (1H, m) – 6.29 ppm (1H, d) – 6.70 ppm (1H, s) – 6.75 ppm (1H, s) – 7.68 ppm (NH).

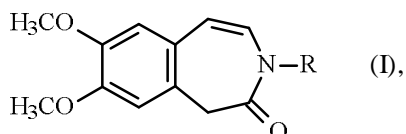
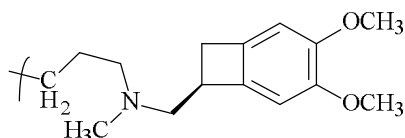
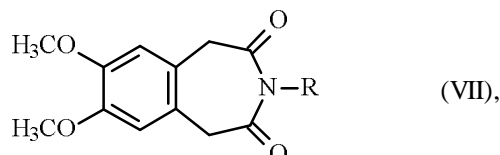
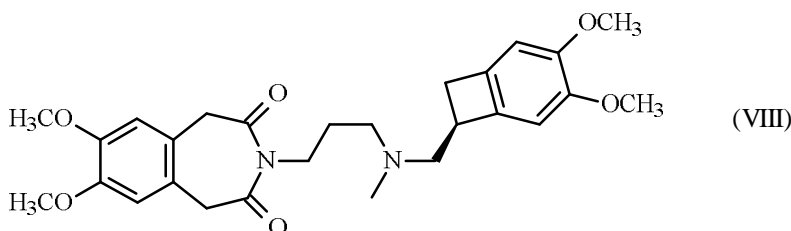
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 42.65 ppm (CH₂) – 55.97 ppm (2 CH₃) – 109.78 ppm (CH) – 111.48 ppm (CH) – 116.89 ppm (CH) – 122.69 ppm (CH) – 123.56 ppm (C q) – 126.77 ppm (C q) – 148.11 ppm (C q) – 149.87 ppm (C q) – 170.18 ppm (C q).

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

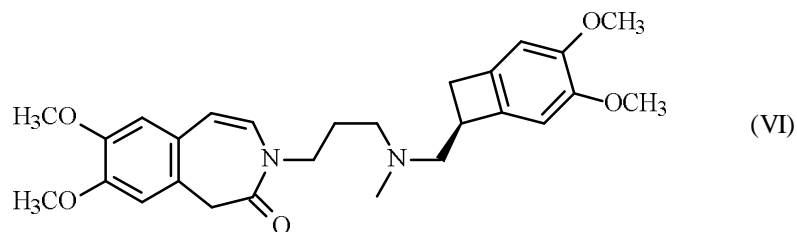
1. EP 0534859 B1 1994.11.17

(57) Revendicări:

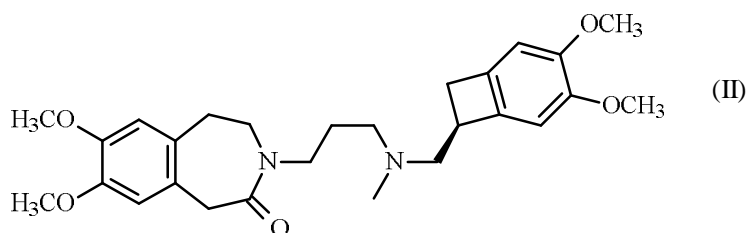
1. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (I):

unde R reprezintă o grupă *para*-metoxibenzil sau următoarea grupă:**caracterizat prin aceea că** compusul cu formula (VII):unde R este astfel cum este definit mai sus, este supus unei reacții de reducere, în prezența $\text{LiBH}(\text{Et})_3$, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (I).2. Procedeu de sinteză, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** cantitatea de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ utilizată pentru efectuarea reacției de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este cuprinsă între 1 și 3 echivalenți.3. Procedeu de sinteză, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este selectat dintre tetrahidrofuran (THF), metiltetrahidrofuran (MeTHF), diclorometan, toluen și eter diizopropilic.4. Procedeu de sinteză, conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** solventul organic utilizat pentru efectuarea reacției de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este tetrahidrofuranul.5. Procedeu de sinteză, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 4, **caracterizat prin aceea că** reacția de reducere a compusului cu formula (VII) în compusul cu formula (I) este efectuată la o temperatură cuprinsă între -100°C și 20°C .6. Procedeu de sinteză a ivabradinei cu formula (II), **caracterizat prin aceea că** compusul cu formula (VIII), un caz specific al compușilor cu formula (VII):

este supus unei reacții de reducere conform revendicării 1, pentru a obține compusul cu formula (I), un caz specific al compușilor cu formula (I):

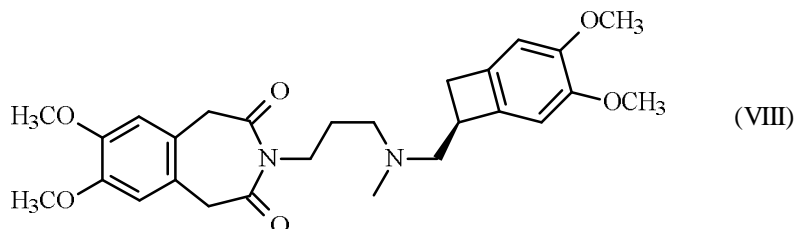


și apoi compusul cu formula (VI) este supus hidrogenării catalitice pentru a obține ivabradina cu formula (II):

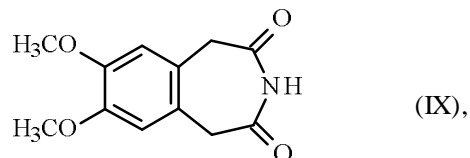


care poate fi transformată într-o sare de adiție a acesteia cu un acid acceptabil farmaceutic selectat dintre acidul clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic, acetic, trifluoroacetic, lactic, piruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartric, maleic, citric, ascorbic, oxalic, metansulfonic, benzensulfonic și camforic, și în hidrații acestora.

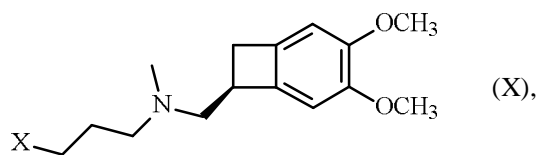
7. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (VIII):



care constă în aceea că compusul cu formula (IX):

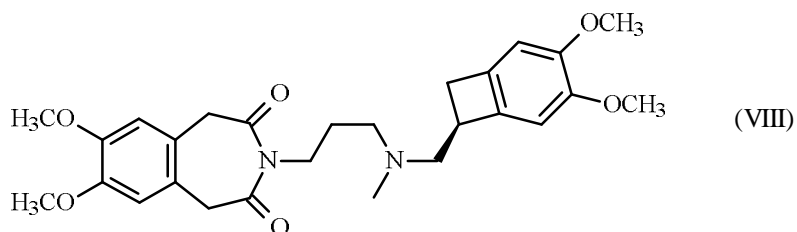


este supus reacției cu compusul cu formula (X):

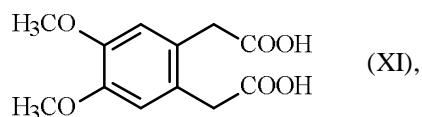


unde X reprezintă un atom de halogen, o grupă mezilat sau o grupă tozilat, în prezența unei baze, într-un solvent organic.

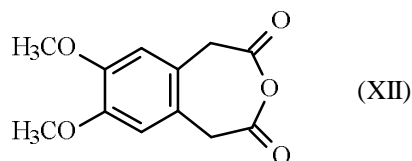
8. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (VIII):



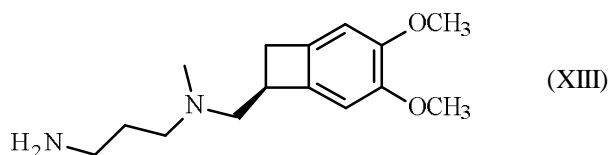
care constă în aceea că compusul cu formula (XI):



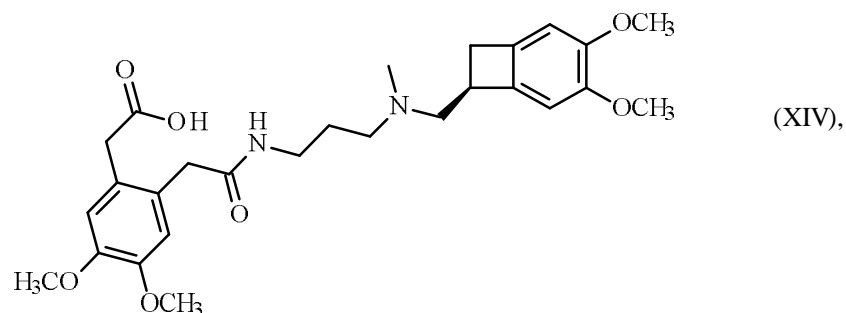
este transformat in compusul cu formula (XII):



în prezența unui agent de cuplare, într-un solvent organic, compusul menționat cu formula (XII) fiind apoi supus reacției cu compusul cu formula (XIII):

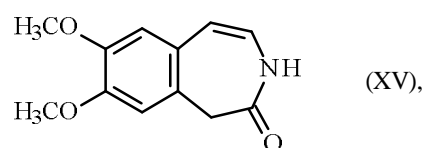


în prezența unei baze, într-un solvent organic, pentru a obține compusul cu formula (XIV):

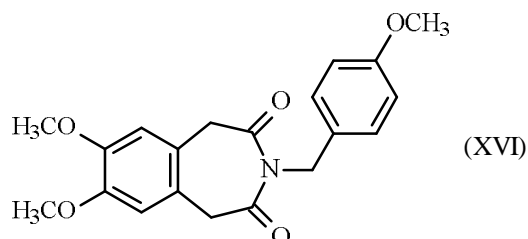


care este supus unei reacții de ciclizare în prezența unui agent de cuplare, într-un solvent organic.

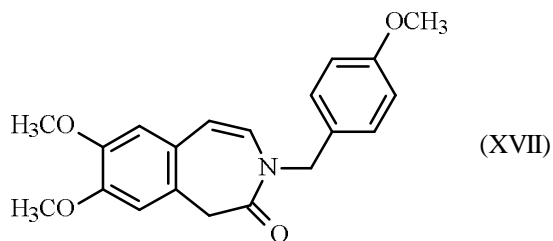
9. Procedeu de sinteză a compusului cu formula (XV):



caracterizat prin aceea că compusul cu formula (XVI), un caz specific al compușilor cu formula (VII):

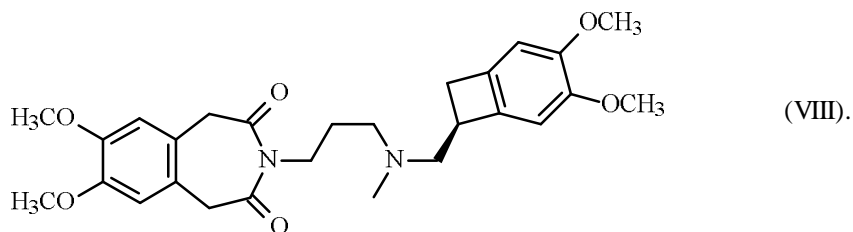


este supus unei reacții de reducere conform revendicării 1 pentru a obține compusul cu formula (XVII), un caz specific al compușilor cu formula (I):

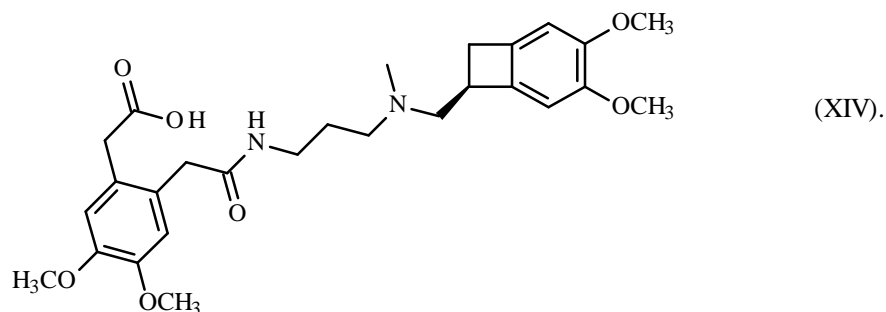


și apoi compusul cu formula (XVII) este deprotejat pentru a obține compusul cu formula (XV).

10. Compus cu formula (VIII):



11. Compus cu formula (XIV):



Șef Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

Redactor:

LOZOVANU Maria