



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2202225 B1**

NORGE

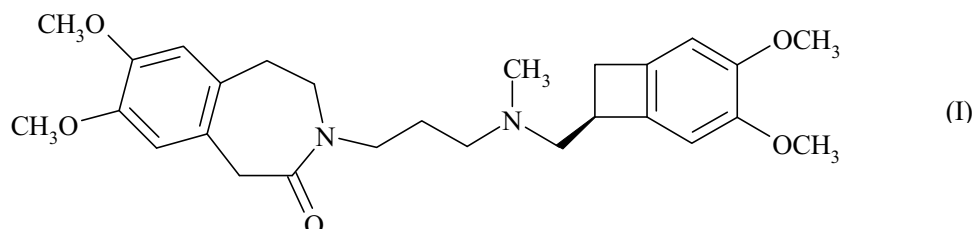
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.03.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.10.24
(86)	Europeisk søknadsnr	09290990.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.06.30
(30)	Prioritet	2008.12.24, FR, 0807444
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike
(72)	Oppfinner	Peglion, Jean-Louis, 5, allée des Bégonias, 78110 Le Vesinet, Frankrike Dessinges, Aimée, 38, rue Eugène Labiche, 92500 Rueil Malmaison, Frankrike Serkiz, Bernard, 3, rue Florian, 77170 Servon Brie Comte Robert, Frankrike Lerestif, Jean-Michel, 27 bis, rue de la Briqueterie, 76190 Yvetot, Frankrike Lecouve, Jean-Pierre, 93, rue du Dr Vigné, 76600 Le Havre, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for syntese av ivabradin og dets tilsatte salter med en farmasøytisk akseptabel syre
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2008/065681 WO-A-2008/146308

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for syntese av ivabradin med formel (I) :



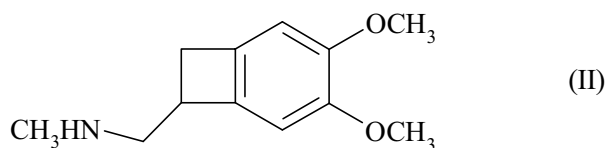
5 eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}(metyl)amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

dets addisjonssalter med farmasøytisk akseptabel syre og deres hydrater.

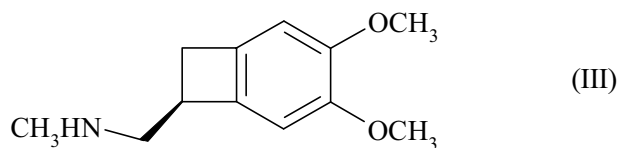
Ivabradin, og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, og nærmere bestemt dets hydroklorid, har svært verdifulle farmakologiske og terapeutiske egenskaper, spesielt bradykardiske egenskaper, som gjør disse forbindelsene nyttige i behandlingen
10 eller forebyggingen av forskjellige kliniske situasjoner av myokardiskemi slik som angina pectoris, myokardinfarkt og assosierte rytmeforstyrrelser, og også i forskjellige patologier som omfatter rytmeforstyrrelser, spesielt supraventrikulære rytmeforstyrrelser, og i hjertesvikt.

Fremstillingen og den terapeutiske anvendelsen av ivabradin og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og mer spesielt hydrokloridet derav, har blitt beskrevet i europeisk patentfremstilling EP 0 534 859.

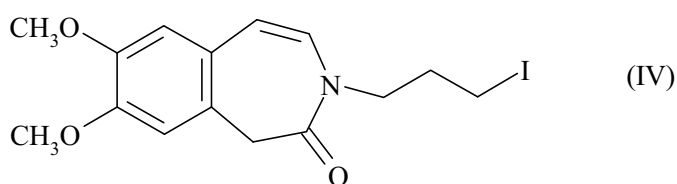
15 Den patentfremstillingen beskriver syntesen av hydrokloridet av ivabradin ved anvendelse som startmateriale av forbindelsen med formel (II):



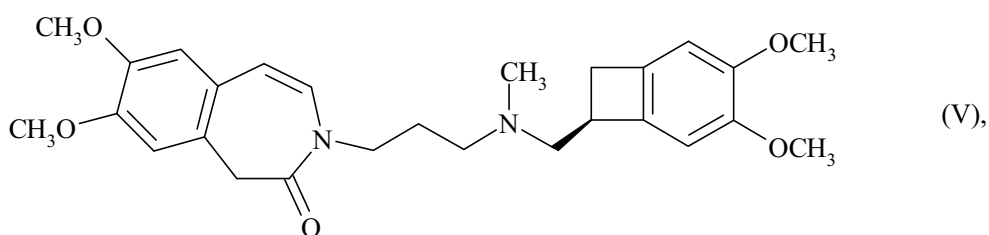
som oppløses for å gi forbindelsen med formel (III):



som reageres med forbindelsen med formel (IV):



5 for å gi forbindelsen med formel (V):



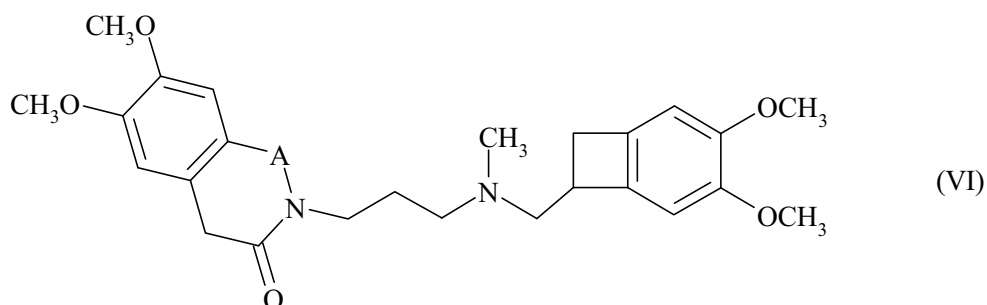
hvor dens katalytiske hydrogenering gir ivabradin, som deretter omdannes til dets hydroklorid.

Ulempen med den syntesemetoden er at bare et utbytte på 1 % av ivabradin oppnås.

- 10 Alternative prosesser for syntesen av ivabradin som også er basert på alkyleringsreaksjoner har blitt beskrevet i internasjonale patentsøknader WO 2008/146308 og WO 2008/065681.

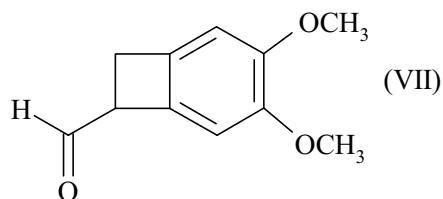
Gitt den farmasøytiske interessen i den forbindelsen, er det viktig å kunne oppnå den ved en effektiv syntetiseringsprosess som resulterer i et godt utbytte av ivabradin.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for syntese av en forbindelse med formel (VI) i racemisk eller optisk aktiv form:

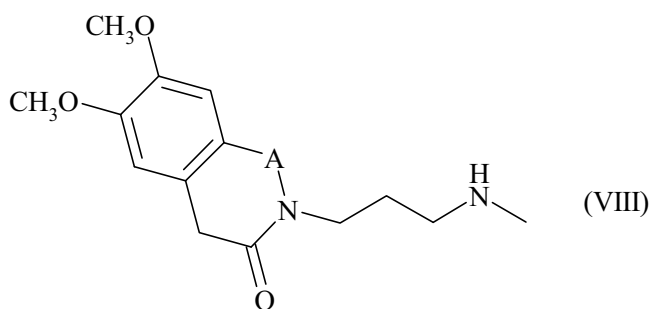


hvor A representerer $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ eller $\text{HC}=\text{CH}$,

- 5 som er kjennetegnet ved at forbindelsen med formel (VII) i racemisk eller optisk aktiv form:



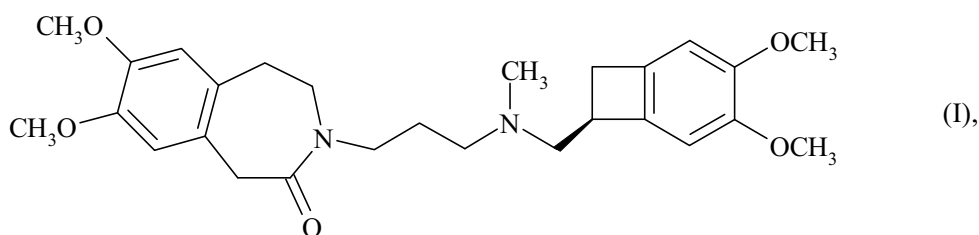
utsettes for en reduktiv amineringsreaksjon med en forbindelse med formel (VIII):



- 10 hvor A har de ovennevnte betydningene,
i nærværet av et reduksjonsmiddel,
i et organisk løsemiddel eller en blanding av organiske løsemidler.

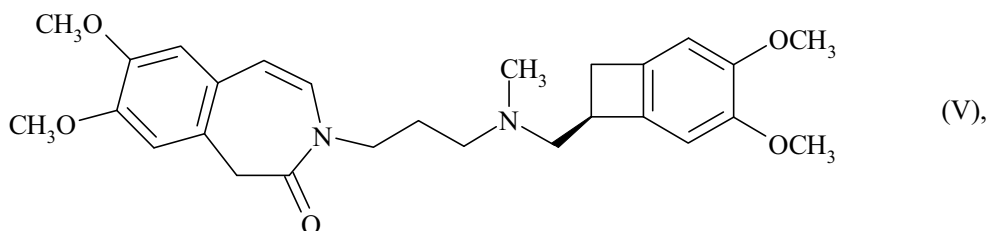
I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen med formel (VII) i optisk aktiv form, og som spesielt har (*S*)-konfigurasjonen.

Når A representerer H_2C-CH_2 så er produktet av den reductive amineringen av forbindelsen med formel (VII) som har (*S*)-konfigurasjonen med en forbindelse med
5 formel (VIII), ivabradin med formel (I):

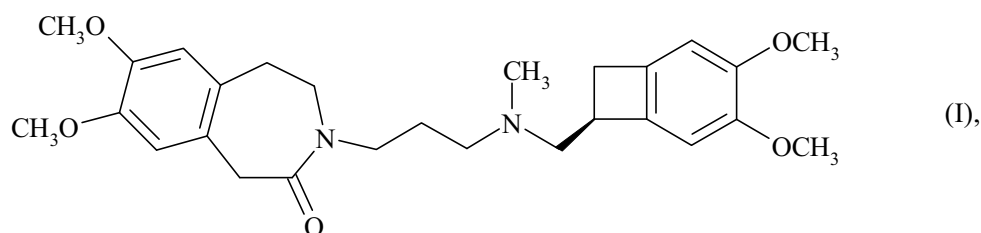


som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-
eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre,
10 maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

Når A representerer $HC=CH$ så er produktet av den reductive amineringen av forbindelsen med formel (VII) som har (*S*)-konfigurasjonen med en forbindelse med formel (VIII),
15 forbindelsen med formel (V):



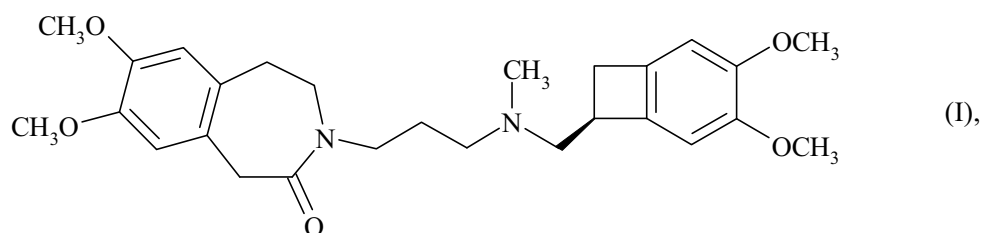
hvor den katalytiske hydrogeneringen gir ivabradin med formel (I):



som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-
 eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre,
 5 maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

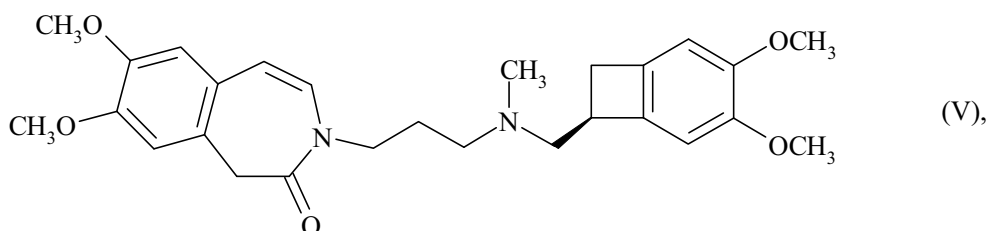
I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen med formel (VII) i racemisk form. Den reduktive amineringsreaksjonen av den racemiske forbindelsen med
 10 formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) oppnås i det tilfellet etterfulgt av et optisk oppløsningstrinn av forbindelsen med formel (VI).

Når A representerer $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ så er produktet oppnådd etter det optiske oppløsningstrinnet av forbindelsen med formel (VI), ivabradin med formel (I):

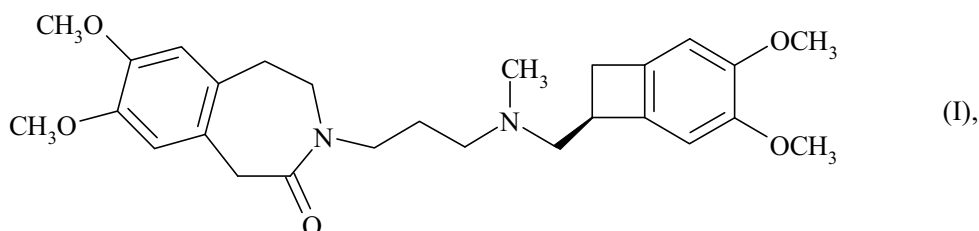


15 som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-
 eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

Når A representerer HC=CH så er produktet oppnådd etter det optiske oppløsningstrinnet av forbindelsen med formel (VI), forbindelsen med formel (V):



hvor dens katalytiske hydrogenering gir ivabradin med formel (I):



5

som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

10

Blant reduksjonsmidlene som kan anvendes for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII), kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, hydrid-givende forbindelser eller dihydrogen i nærværet av en katalysator.

Blant reduksjonsmidlene som kan anvendes for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII), kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, natriumtriacetoksyborhydrid, natriumcyanborhydrid og dihydrogen i nærværet av en katalysator slik som palladium, platina, nikkell, ruthenium, rhodium og derivater derav, spesielt i bærerform eller i oksidform.

15

Reduksjonsmidlet fortrinnsvis anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) er natrium-triacetoksyborhydrid.

- 5 Blant løsningsmidlene som kan anvendes for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII), kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, tetrahydrofuran, diklormetan, 1,2-dikloreten, acetater, alkoholer, fortrinnsvis etanol, metanol eller isopropanol, toluen og xylen.

- 10 I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen utgjøres løsningsmidlet anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII), av en blanding av organiske løsningsmidler.

Løsningsmidlet fortrinnsvis anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) utgjøres av en blanding av tetrahydrofuran og diklormetan.

- 15 Forbindelsen med formel (VII), i racemisk eller optisk aktiv form, er et nytt produkt som er nyttig som et syntesemellomprodukt i den kjemiske eller farmasøytiske industrien, spesielt i syntesen av ivabradin, dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre og deres hydrater og, som sådan, utgjør en integral del av den foreliggende oppfinnelsen.

Liste over anvendte forkortelser:

- 20 DMF: *N,N*-dimetylformamid
THF: tetrahydrofuran
IR: infrarød

De etterfølgende Eksemlene illustrerer oppfinnelsen.

Smeltepunktene (Sm.p.) ble målt på en Köfler-blokk.

EKSEMPEL 1: 7,8-Dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Oppløse 50 g (0.18 mol) av 3-(7,8-dimetoksy-2-okso-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)propanal i 625 ml metanol. Kjøle den resulterende løsningen til 0°C og deretter tilsette
 5 62.5 ml (0.81 mol; 4.5 ekvivalenter) av en vandig 40 % metylaminløsning. Røre i én time ved 0°C og deretter tilsette 7.5 g (0.2 mol; 1.1 ekvivalent) av NaBH₄. Røre i 30 minutter ved 0°C og deretter røre i 12 timer ved omgivelsestemperatur. Fordampe bort metanolen. Residuet tas opp i vandig saltsyreløsning (1N), og vaskes med etylacetat. Den vandige fasen justeres deretter til pH = 8 ved tilsetning av 20 % natriumhydroksidløsning og
 10 ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over MgSO₄, filtreres og deretter fordampes til tørrhet til å oppnå 52 g av en olje, som renses ved flash-kromatografi på 1.5 kg silika (ekstraksjonsmiddel = diklormetan/etanol/NH₄OH: 80/20/2). 42 g av det forventede produkt oppnås i formen av et hvitt faststoff.

Utbytte = 80 %

15 Sm.p. (KB) = 68-70°C

EKSEMPEL 2: 7,8-Dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

Trinn 1: *tert*-Butyl [3-(7,8-dimetoksy-2-okso-1,2-dihydro-3H-3-benzazepin-3-yl)propyl]-metylkarbamat

20

Suspendere 1.7 g (7.8 mmol) av 7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on i 35 ml DMF og deretter tilsette 374 mg (9.35 mmol, 1.2 ekvivalenter) av natriumhydrid (60 % suspensjon i olje). En klar, lysegul løsning oppnås, som røres i én time ved 25°C. 1.94 g (9.35 mmol, 1.2 ekvivalent) av *tert*-butyl (3-klorpropyl)metylkarbamat oppløst i 10 ml
 25 DMF tilsettes deretter dråpevis. Det hele oppvarmes ved 50°C over natten og deretter fordampes løsemidlet til tørrhet. Residuet tas opp i vann og ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen tørkes over MgSO₄, filtreres og deretter fordampes til tørrhet. 4.2 g av en olje oppnås som renses ved flashkromatografi på 200 g silika (ekstraksjonsmiddel =

diklormetan/etylacetat: 80/20). 2.3 g av det forventede produkt oppnås i formen av en fargeløs olje.

Utbytte = 77 %

IR (ren): $\nu = 1685, 1659, 1155, 1102, 872, 770 \text{ cm}^{-1}$.

5 **Trinn 2:** 7,8-Dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

Oppløse 1.9 g (4.86 mmol) av produktet oppnådd i Trinn 1 i 30 ml etanol og tilsette til den løsningen 7 ml (24.3 mmol, 5 ekvivalenter) av HCl i etanol (3.5N). Oppvarme over natten ved 60°C og fordampe reaksjonsblandingen til tørrhet. Det oppnådde residuet tas opp i 10 vann, og den vandige fasen justeres deretter til pH=8 ved tilsetning av 20 % natriumhydroksidløsning og ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over MgSO₄, filtreres og deretter fordampes til tørrhet. 1.1 g av tittelprodukt oppnås i formen av en fargeløs olje.

Utbytte = 78 %

15 IR (ren): $\nu = 3400, 1651, 1610, 1510, 856, 710 \text{ cm}^{-1}$.

EKSEMPEL 3: 3,4-Dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbonitril

Tittelforbindelsen kan oppnås ved syklisering av 3-(2-brom-4,5-dimetoksyfenyl)propan-nitril som beskrevet i litteraturen (se *Tetrahedron* **1973**, 29 73-76) eller i henhold til den følgende reaksjonssekvensen:

20 **Trinn 1:** 3,4-Dimetoksy-6-hydroksy-benzaldehyd

Dispergere i en tre-halset kolbe 40.8 g aluminiumklorid i 200 ml diklormetan med røring. Kjøle løsningen til 0°C. Helle inn dråpevis en løsning av 20 g (0.101 mol) av 3,4,6-trimetoksybenzaldehyd oppløst i 100 ml diklormetan. La temperaturen igjen stige til 19°C 25 og røre i 45 min. Hydrolysere reaksjonsblandingen med 400 g vann og is og deretter tilsette 100 ml 1N HCl og røre i 30 minutter. La det stå for å separere og deretter

ekstrahere med 200 ml diklormetan. Den organiske fasen vaskes med 100 ml 1N HCl, 100 ml vann og 100 ml mettet vandig NaCl-løsning, og deretter tørkes over MgSO₄, filtreres og fordampes til tørrhet. 16.4 g av tittelprodukt oppnås.

Utbytte = 77 %

5 IR (ren): 1625, 1146 cm⁻¹.

Trinn 2: 2-Formyl-4,5-dimetoksyfenyldimetylsulfamat

Oppløse 16.2 g (0.0889 mol) av 3,4-dimetoksy-6-hydroksybenzaldehyd i 80 ml DMF. Kjøle til 10°C og tilsette i porsjoner 24.6 g (0.178 mol) kaliumkarbonat. La det returnere til omgivelsestemperatur og røre i 30 minutter. Kjøle til omtrent 10°C og helle inn dråpevis 10.1 ml (0.093 mol) *N,N*-dimetylsulfamoylklorid. La det returnere til omgivelsestemperatur og røre i 2 h. Helle reaksjonsblandingen i 600 g vann og is og røre i 1 h ved omgivelsestemperatur. Bunnfallet filtreres bort og vaskes 3 ganger med 50 ml vann hver gang og deretter tørkes *in vacuo*. 21.3 g av tittelprodukt oppnås.

15 Utbytte = 83 %

IR (ren): 1670, 1278, 1150 cm⁻¹.

Trinn 3: 2-(2-Cyanvinyl)-4,5-dimetoksyfenyldimetylsulfamat

Tilsette 3.1 g (0.0773 mol) natriumhydrid i porsjoner til en løsning ved 0°C av 11.9 ml (0.0736 mol) dietylcyanmetylfosfonat i 400 ml THF. Kjøle blandingen til -10°C og tilsette dråpevis en suspensjon av 21.3 g (0.0736 mol) 2-formyl-4,5-dimetoksyfenyldimetylsulfamat i 200 ml THF. Røre i 30 minutter og hydrolysere med 600 ml av en løsning av natriumhydrogenkarbonat og vann (50/50) og deretter ekstrahere løsningen to ganger med 300 ml toluen hver gang. Den organiske fasen vaskes med 100 ml vann og 100 ml mettet vandig NaCl-løsning og deretter tørkes over MgSO₄, filtreres og fordampes til tørrhet. Det oppnådde residuet krystalliseres i 80 ml diisopropyleter ved omgivelsestemperatur og deretter filtreres og vaskes med 20 ml diisopropyleter og tørkes *in vacuo*. 18.4 g av tittelprodukt oppnås.

Utbytte = 80 %

IR (ren): 2217, 1361, 1165 cm^{-1} .

Trinn 4: 2-(2-Cyanetyl)-4,5-dimetoksyfenyldimetylsulfamat

Dispergere 6.7 g (0.177 mol) natriumborhydrid i 150 ml THF. Helle inn dråpevis en
 5 suspensjon av 18.4 g (0.059 mol) 2-(2-cyanvinyl)-4,5-dimetoksyfenyldimetylsulfamat i
 200 ml THF. Helle inn dråpevis 48 ml metanol. Oppvarme i 3 h ved 50°C og deretter kjøle
 og tilsette 1 g (0.026 mol) natriumborhydrid. Oppvarme reaksjonsblandingen ved 50°C i 1
 h og deretter røre over natten ved omgivelsestemperatur. Hydrolysere ved å helle i
 reaksjonsblandingen 60 ml av vandig 4N HCl-løsning ved opprettholdelse av temperaturen
 10 ved omtrent 20°C. Tilsette 40 g is og 30 ml vann og deretter ekstrahere to ganger med
 200 ml etylacetat hver gang. Den organiske fasen vaskes med vann og mettet vandig NaCl-
 løsning og deretter tørkes over MgSO_4 , filtreres og fordampes til tørrhet. 17.4 g av
 tittelprodukt oppnås.

Utbytte = 94 %

15 IR (ren): 2246 cm^{-1} .

Trinn 5: 3,4-Dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbonitril

Blande sammen under nitrogen 5.4 ml (0.0382 mol) av redistillert diisopropylamin og
 60 ml THF. Kjøle blandingen til -50°C og helle inn dråpevis 15.3 ml (0.0382 mol) av en
 20 2.5N løsning av butyllitium i heksan. La temperaturen igjen stige til -5°C og røre i 10
 minutter. Kjøle løsningen til -60°C og helle inn dråpevis en løsning av 3 g (0.00954 mol)
 2-(2-cyanetyl)-4,5-dimetoksyfenyldimetylsulfamat i 35 ml THF. La temperaturen igjen
 sakte stige til -24°C under overvåkning ved HPLC-forsvinning av reaktanten. Tilsette
 reaksjonsblandingen til en blanding av vann og is og ekstrahere med etylacetat. Vaske de
 25 organiske fasene i rekkefølge med 1N natriumhydroksidløsning, vandig 1N HCl-løsning,
 vann og mettet vandig NaCl-løsning og deretter tørke dem over MgSO_4 , filtrere og
 fordampe bort løsningsmidlene. 2 g av residuet oppnås som renses ved flashkromatografi

på 70 g silika (ekstraksjonsmiddel = diklormetan) for å gi 0.9 g av tittelprodukt i formen av et hvitt faststoff.

Utbytte = 50 %

Sm.p. (KB) = 89-91°C

5 **EKSEMPEL 4: (*R,S*)-3,4-Dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbaldehyd**

10 g (52.8 mmol) 3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbonitril oppløses i 100 ml vannfri toluen. Løsningen kjøles til -78°C og deretter tilsettes 55 ml diisobutyl-aluminiumhydridløsning (1.2M i toluen) dråpevis under opprettholdelse av temperaturen under -65°C (tilsetningstid = 45 minutter). Røring utføres i 1 time ved -78°C straks tilsetningen er fullstendig. Hydrolyse utføres ved dråpevis tilsetning av 20 ml metanol. Temperaturen lar man returnere til -30°C og deretter tilsettes reaksjonsblandingen til 200 ml HCl (0.1N) og ekstraksjon med eter utføres to ganger. Den organiske fasen vaskes i rekkefølge med vann og mettet vandig NaCl-løsning og tørkes deretter over MgSO₄, filtreres og fordampes til tørrhet for å oppnå 8 g av tittelprodukt i formen av lysegul olje.

15 Utbytte = 79 %

IR (ren): $\nu = 2714, 2630, 1712 \text{ cm}^{-1}$.

EKSEMPEL 5: (*R,S*)-3-(3-[(3,4-Dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl)-metyl](metyl)amino}propyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on

20 8 g (52.4 mmol, 1.2 ekvivalent) (*R,S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbaldehyd oppløses i en blanding av 150 ml vannfri THF og 20 ml diklormetan. 12.8 g (43.6 mmol) 7,8-dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on og 2.48 ml (43.6 mmol) eddiksyre tilsettes. Det hele kjøles til 0°C og røres i 30 minutter. 14 g (65.6 mmol, 1.5 ekvivalent) natriumtriacetoksyborhydrid tilsettes deretter.

25 Reaksjonen er momentant. Fordampning til tørrhet utføres. Residuet tas deretter opp i 1N natriumhydroksidløsning og ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen vaskes

med vann, tørkes over MgSO₄, filtreres og fordampes til tørrhet for å oppnå 20 g av en olje, som renses ved flashkromatografi på 800 g silika (ekstraksjonsmiddel = diklormetan/-etanol/NH₄OH: 90/10/1). 16.8 g av tittelprodukt oppnås i formen av en fargeløs olje, som krystalliserer ved omgivelsestemperatur.

- 5 Utbytte = 82 %
Sm.p. (KB) = 98-100°C

10 **EKSEMPEL 6: 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl]-
(metyl)amino]propyl]-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benz-
azepin-2-on hydroklorid**

2.1 g av den racemiske forbindelsen oppnådd i Eksempel 5 separeres på en 60 cm x 60 mm kolonne pakket med 2.1 kg Chiralpak ® AD fase (partikkelstørrelse 20 µm). Det anvendte ekstraksjonsmidlet er en etanol/acetonitril/dietylamin-blanding (10/90/0.1 ved volum) ved en strømningshastighet på 50 ml/min. Den tilknyttede ultrafiolettdetektoren anvendes ved en bølgelengde på 280 nm.

0.95 g av enantiomeren som har (*R*)-konfigurasjonen oppnås i formen av hvit marengs og deretter oppnås 0.95 g av enantiomeren som har (*S*)-konfigurasjonen, på samme måte i formen av hvit marengs.

20 Hydrokloridet av enantiomeren som har (*S*)-konfigurasjonen oppnås deretter ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 2, Trinn E).

**EKSEMPEL 7: 3-{3-[[[(3,4-Dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl)metyl]-
(metyl)amino]propyl]-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-
2-on**

25 Oppløse 1.1 g (3.78 mmol) av 7,8-dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on i 50 ml THF og 7 ml diklormetan. Tilsette 0.69 g (4.53 mmol, 1.2 ekvivalent) av 3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbaldehyd og 0.22 ml eddiksyre. Kjøle reaksjonsblandingen til 0°C og tilsette 1.2 g (5.67 mmol, 1.5 ekvivalent)

av natriumtriacetoksyborhydrid. Reaksjonen er momentan. Fordampe til tørrhet. Residuet tas opp i vann, og den vandige fasen justeres til pH=8 ved tilsetning av 20 % natriumhydroksidløsning og ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over MgSO₄, filtreres og fordampes til tørrhet. 1.7 g av en olje oppnås, som renses ved flashkromatografi på 100 g SiO₂ (ekstraksjonsmiddel = diklormetan/etanol/NH₄OH: 95/5/0.5) for å gi 1.4 g av tittelprodukt i formen av en fargeløs olje.

Utbytte = 79 %

IR (ren): ν = 1656, 1607, 1511, 1273, 1206, 1102, 836, 760 cm⁻¹.

EKSEMPEL 8: 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoksybisyklo[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 hydroklorid

1.4 g av den racemiske forbindelsen oppnådd i Eksempel 7 separeres på en 60 cm x 60 mm kolonne pakket med 3 kg Chiralpak ® T101 fase (partikkelstørrelse 20 µm). Det anvendte ekstraksjonsmidlet er en etanol/acetonitril/dietylamin-blanding (10/90/0.1 ved volum) ved en strømningshastighet på 100 ml/min. Den tilknyttede ultrafiolettdetektoren anvendes ved en bølgelengde på 280 nm.

0.56 g av enantiomeren som har (*R*)-konfigurasjonen oppnås i formen av en fargeløs olje, deretter oppnås 0.62 g av enantiomeren som har (*S*)-konfigurasjonen, på samme måte i formen av en fargeløs olje.

Forbindelsen som har (*S*)-konfigurasjonen hydrogeneres deretter ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 1, Trinn D). Den oppnådde forbindelsens hydroklorid fremstilles ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 2, Trinn E).

EKSEMPEL 9: 3-{3-[[[(7S)-3,4-Dimetoksybisyklo[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 hydroklorid

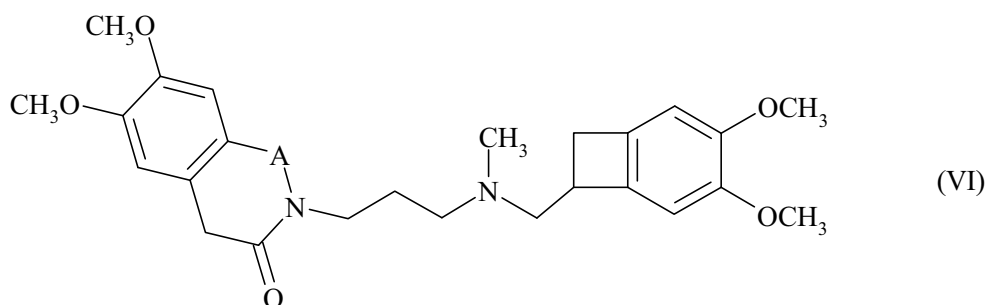
Ved å gå frem som i Eksempel 5, ved å starte fra (7*S*)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbaldehyd og 7,8-dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on, oppnås ivabradin-base, som deretter omdannes til dets hydroklorid ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 2, Trinn E).

5 **EKSEMPEL 10:** **3-{3-[[{(7*S*)-3,4-Dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-metyl}(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on hydroklorid**

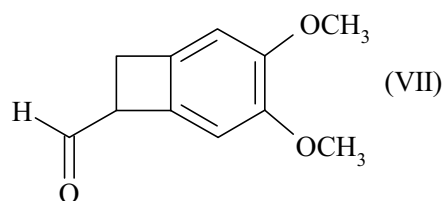
10 Ved å gå frem som i Eksempel 7, ved å starte fra (7*S*)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbaldehyd og 7,8-dimetoksy-3-[3-(metylamino)propyl]-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazepin-2-on, oppnås en forbindelse som hydrogeneres ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 1, Trinn D) for å gi ivabradin-base, som deretter omdannes til dets hydroklorid ved å følge prosedyren beskrevet i patentfremstilling EP 0 534 859 (Eksempel 2, Trinn E).

PATENTKRAV

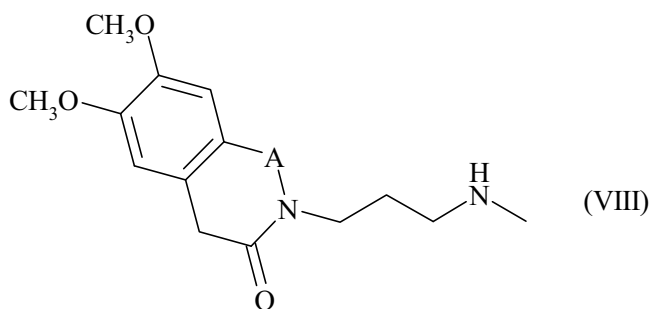
1. Fremgangsmåte for syntese av en forbindelse med formel (VI) i racemisk eller optisk aktiv form:



- 5 hvor A representerer $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ eller $\text{HC}=\text{CH}$,
karakterisert ved at forbindelsen med formel (VII) i racemisk eller optisk aktiv form:



utsettes for en reduktiv amineringsreaksjon med en forbindelse med formel (VIII):

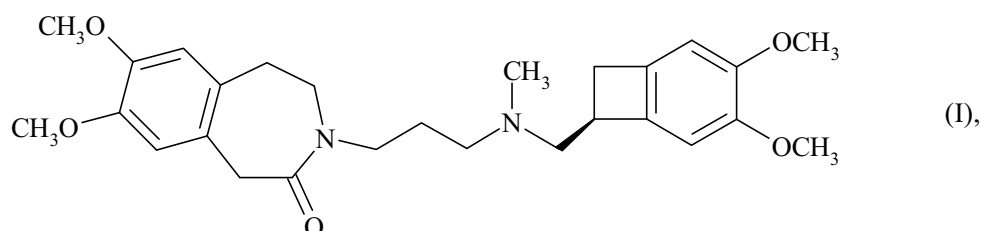


hvor A har de ovennevnte betydningene,

i nærværet av et reduksjonsmiddel,
i et organisk løsemiddel eller en blanding av organiske løsemidler.

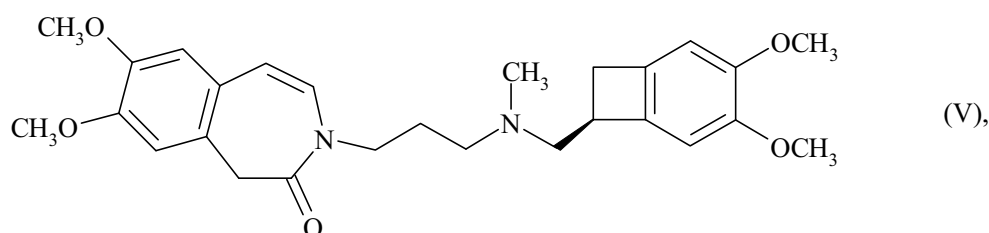
2. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (VII) er i optisk aktiv form og mer spesielt har (*S*)-konfigurasjonen.

3. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at gruppen A representerer $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ og produktet av den reductive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) er ivabradin med formel (I) :

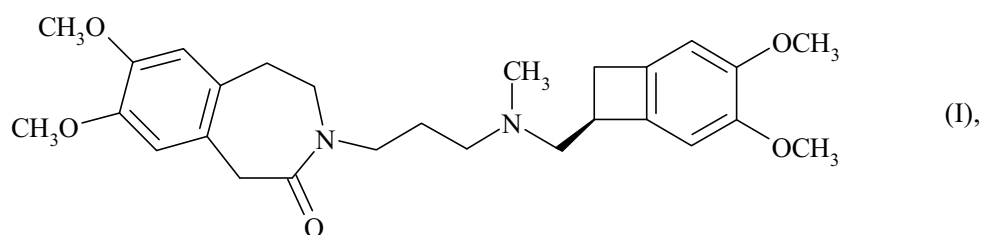


som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzen-sulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

4. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at gruppen A representerer $\text{HC}=\text{CH}$ og produktet av den reductive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) er forbindelsen med formel (V):



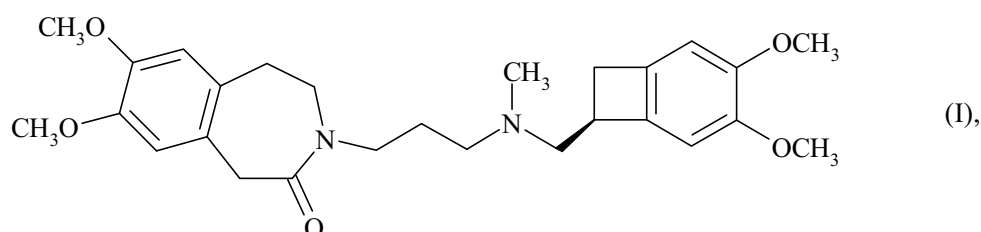
hvor dens katalytiske hydrogenering gir ivabradin med formel (I) :



som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-
 5 eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzen-sulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

5. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen
 10 med formel (VII) oppnås i racemisk form og den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) etterfølges av et optisk oppløsningstrinn av den racemiske forbindelsen med formel (VI).

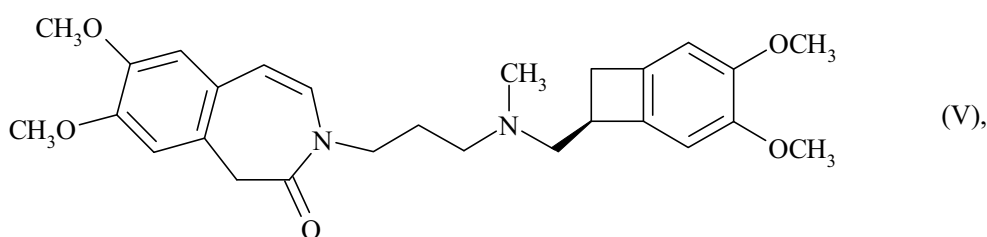
6. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at A
 15 representerer H₂C-CH₂ og produktet oppnådd etter det optiske oppløsningstrinnet av forbindelsen med formel (VI) er ivabradin med formel (I) :



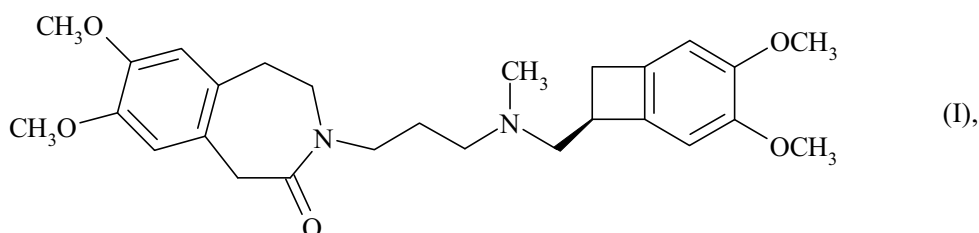
som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-
 eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre,

vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzen-sulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

7. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at A representerer HC=CH og produktet oppnådd etter det optiske oppløsningstrinnet av forbindelsen med formel (VI) er forbindelsen med formel (V):



hvor dens katalytiske hydrogenering gir ivabradin med formel (I):



- 10 som valgfritt kan omdannes til dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluor-eddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzen-sulfonsyre og kamfersyre, og til deres hydrater.

15

8. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av krav 1-7, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjonsmidlet anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) er valgt fra natriumtriacetoksyborhydrid, natriumcyanborhydrid og dihydrogen i nærværet av en katalysator slik som palladium, platina, nikkel, ruthenium, rhodium og derivater derav, spesielt i bærerform eller i oksidform.
- 20

9. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjonsmidlet anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) er natrium-triacetoksyborhydrid.
- 5 10. Fremgangsmåte for syntese ifølge ethvert av krav 1-9, k a r a k t e r i s e r t v e d at løsemidlet anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) er valgt fra tetrahydrofuran, diklormetan, 1,2-dikloreten, acetater, alkoholer, fortrinnsvis etanol, metanol eller isopropanol, toluen og xylene.
- 10 11. Fremgangsmåte for syntese ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at løsemidlet anvendt for å utføre den reduktive amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VII) med en forbindelse med formel (VIII) utgjøres av en blanding av tetrahydrofuran og diklormetan.
- 15 12. Forbindelse med formel (VII) i racemisk eller optisk aktiv form:

