

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 27598 A1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/55

(43) Date de publication :
01.11.2005

(21) N° Dépôt :
28112

(22) Date de Dépôt :
18.02.2005

(30) Données de Priorité :
13.04.2004 FR 0403828

(71) Demandeur(s) :
**LES LABORATOIRES SERVIER, 12, PLACE DE LA DEFENSE 92415 COURBEVOIE
CEDEX (FR)**

(72) Inventeur(s) :
**LERESTIF, Jean-Michel ; SOUVIE, Jean-Claude ; BRIGOT, Daniel ; LECOUBE, Jean-
pierre**

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

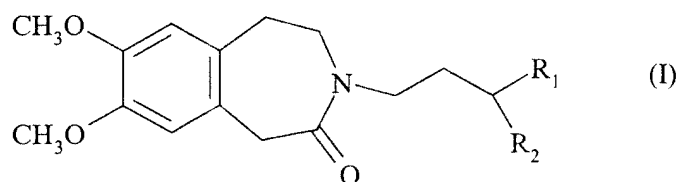
(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE LA 1,3,4,5-
TETRAHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE
L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT
ACCEPTABLE**

(57) Abrégé : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE LA 1,3,4,5-
TETRAHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE
L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT
ACCEPTABLE Procédé de synthèse des composés de formule (I): dans laquelle R1 et
R2, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C1-C8) linéaire
ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-
dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane. Application à la synthèse de l'ivabradine, de ses
sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

ABREGE

NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DERIVES DE LA 1,3,4,5-
TETRAHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA
SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE
5 PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE

Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



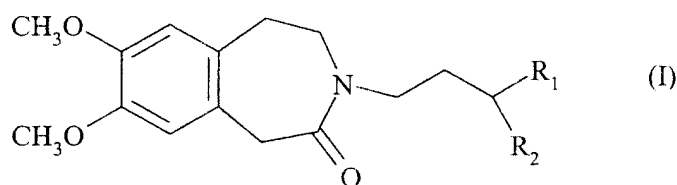
dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy
(C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte
10 un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

Application à la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide
pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

CABINET AKSÍMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
105 Bd. Royal El Miskini
CASABLANCA - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

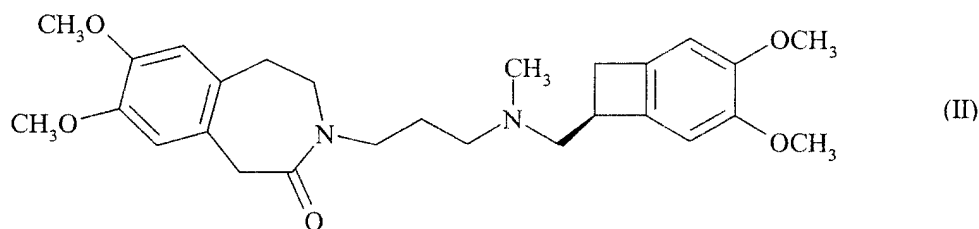
La présente invention concerne un procédé de synthèse de dérivés de la 1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, et leur application à la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C₁-C₈) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

10 Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse de l'ivabradine de formule (II) :



ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

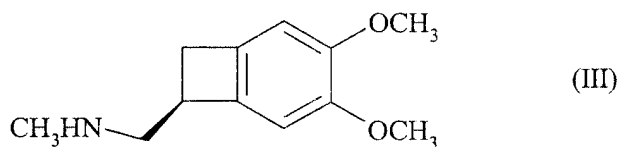
15 de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et

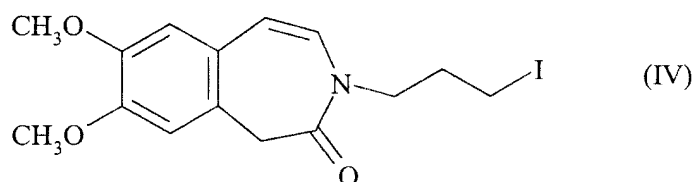
thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0534 859.

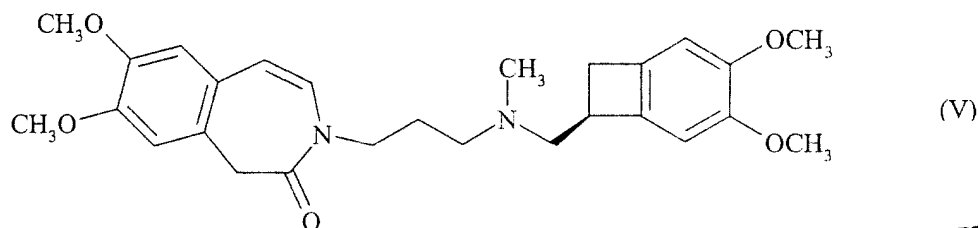
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine par réaction du composé de formule (III) :



avec le composé de formule (IV) :



pour conduire au composé de formule (V) :



dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

Cette méthode a l'inconvénient de ne conduire au chlorhydrate de l'ivabradine qu'avec un rendement très faible, inférieur à 17 % sur l'ensemble des 3 étapes.

5 Ce rendement très faible est dû en partie au rendement médiocre de l'étape d'hydrogénation catalytique de la fonction 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one du composé de formule (V) en 1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one correspondante.

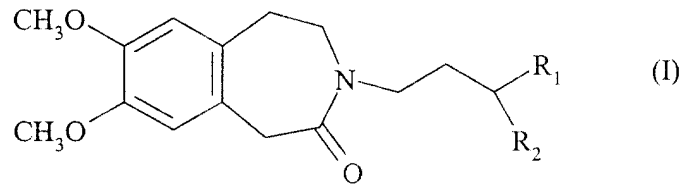
10 En effet, dans les conditions utilisées (hydrogénation catalysée par l'hydroxyde de palladium à 10%, à température ambiante, dans l'acide acétique glacial), le rendement de cette réaction de réduction n'est que de 40%.

Or, compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de l'ivabradine et de ses sels, il était impératif de pouvoir accéder au dérivé de 1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one de formule (I) avec un procédé industriel performant, et notamment avec un bon rendement.

15 Au vu du rendement médiocre décrit dans EP 0534859 pour la réduction de la fonction 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, une hydrogénation catalytique ne semblait pas pouvoir remplir un tel cahier des charges.

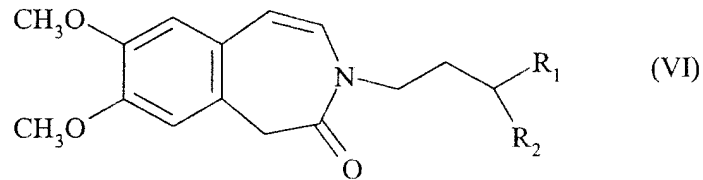
20 La Demanderesse a pourtant trouvé que, de manière surprenante, le choix de conditions réactionnelles bien spécifiques, en particulier du solvant, permettait d'accéder au dérivé de 1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one de formule (I) par hydrogénation catalytique de la 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one correspondante, avec un très bon rendement.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1 - C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

5 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VI) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

à une réaction d'hydrogénation catalytique,

dans un solvant non acide,

10 puis que l'on filtre le milieu réactionnel,

pour conduire au composé de formule (I).

Parmi les solvants non acides utilisables pour le procédé de l'invention, on citera à titre non limitatif les acétates, les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le tétrahydrofurane, le toluène, le dichlorométhane et le xylène.

Parmi les catalyseurs utilisables pour le procédé de l'invention, on peut citer à titre non limitatif le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

Le catalyseur préféré est le palladium sur charbon.

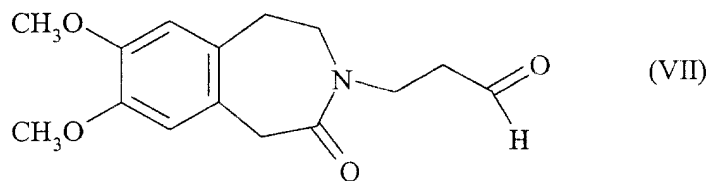
- 5 La température de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 20 et 100°C, plus préférentiellement entre 40°C et 80°C, encore plus préférentiellement entre 45 et 65°C.

La pression d'hydrogène lors de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 1 et 220 bars, plus préférentiellement entre 1 et 100 bars, encore plus préférentiellement entre 1 et 30 bars.

Dans le procédé selon l'invention, les composés de formule (VI) préférentiellement utilisés sont les composés de formule (VIa), cas particuliers des composés de formule (VI) pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

- 15 Les composés de formule (I) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

A titre d'exemple, la déprotection du diacétal de formule (I) conduit à l'aldéhyde de formule (VII) :



qui est mis en réaction avec la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine dans des conditions d'amination réductrice, pour conduire à l'ivabradine.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.

EXEMPLE : 3-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one

10 Dans un hydrogénateur, charger 100 g de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one, 500 ml d'isopropanol et 10 g de Pd/C. Purger à l'azote puis à l'hydrogène, chauffer à 60°C, puis hydrogéner à cette température sous une pression de 1 bar pendant 4h.

Filtrer le milieu réactionnel à 60°C afin d'éliminer le catalyseur.

15 Rincer avec 2 x 50 ml d'isopropanol.

Refroidir à 50°C et ajouter 200 ml de tert-butyl méthyl éther (MTBE).

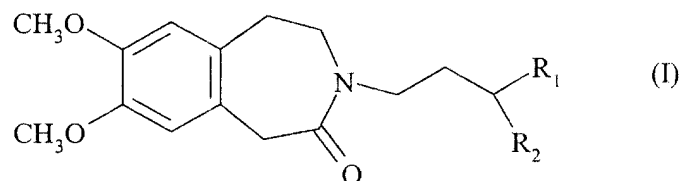
Refroidir à 20°C puis glacer à 5°C pendant 1h00.

Filtrer les cristaux obtenus à 5°C. Sécher jusqu'à poids constant.

20 Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 88 %, et une pureté chimique supérieure à 98 %.

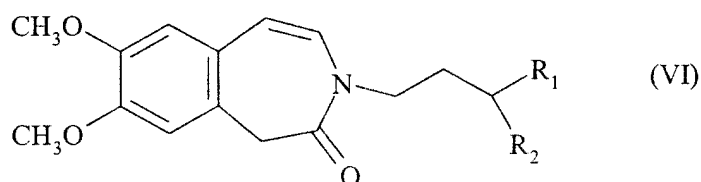
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



5 dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VI) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

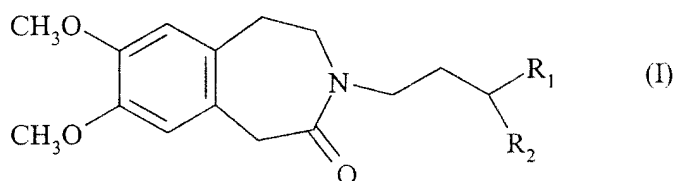
10 à une réaction d'hydrogénation catalytique,

dans un solvant non acide,

puis que l'on filtre le milieu réactionnel,

pour conduire au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est le palladium sur charbon.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la pression d'hydrogène lors de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est comprise entre 1 et 220 bars.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est conduite dans un solvant alcoolique.
5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant alcoolique est l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la température est comprise entre 20 et 100°C.
7. Procédé de synthèse selon la revendication 6, caractérisé en ce que la température est comprise entre 40 et 80°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il utilise comme matière première un composé de formule (VIa), cas particulier des composés de formule (VI) pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.
9. Composé de formule (I) :



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

- 5 **10.** Composé de formule (I) selon la revendication 9, caractérisé en ce que R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.
- 10 **11.** Procédé de synthèse de l'ivabradine, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de ses hydrates, dans lequel le composé de formule (VI) est transformé en intermédiaire de formule (I) suivant le procédé de la revendication 1, puis l'intermédiaire de formule (I) est transformé en ivabradine.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
115 Bd. Royal El Miskini
CASABLANCA - MAROC
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53