

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 27599 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/20; A61K 31/55**

(43) Date de publication :
01.11.2005

(21) N° Dépôt :
28113

(22) Date de Dépôt :
18.02.2005

(30) Données de Priorité :
13.04.2004 FR 04.03829

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la Défense 92415 Courbevoie Cedex (FR)

(72) Inventeur(s) :
LECOUVE, JEAN-PIERRE ; BRIGOT, DANIEL ; LERESTIF, JEAN-MICHEL

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE 1,3-DIHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

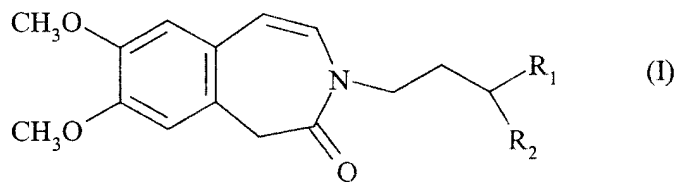
(57) Abrégé : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE LA 1,3-DIHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE Procédé de synthèse des composés de formule (I): dans laquelle R1 et R2, identiques ou différents, 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-DIHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE

5

Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



10

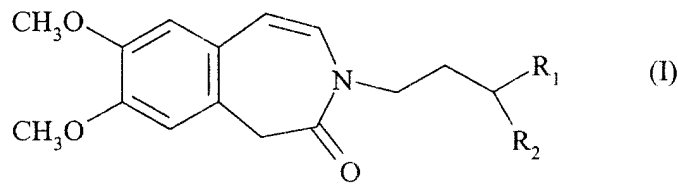
dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

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

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

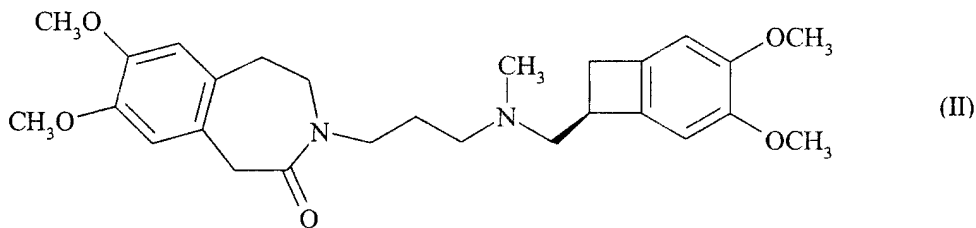
La présente invention concerne un procédé de synthèse de dérivés de la 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, et leur application à la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

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-[[{(7*S*)-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-2*H*-3-benzazépin-2-one,

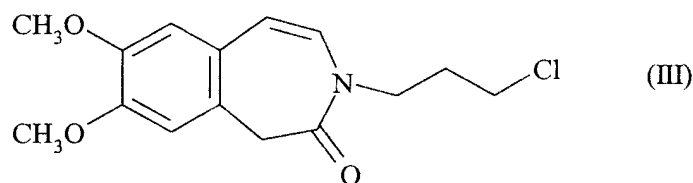
15 de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

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

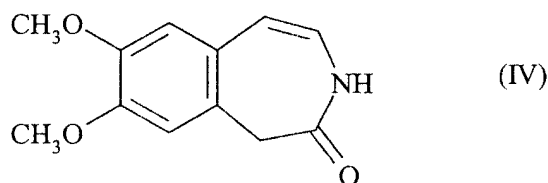
thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi 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 à partir du composé de formule (III) :

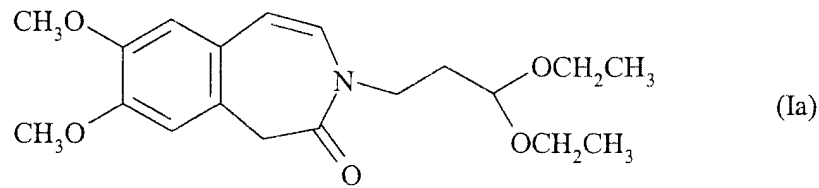


Un accès au composé de formule (III) a été décrit dans la publication J. Med. Chem 1990, Vol. 33 (5), 1496-1504, ainsi que dans le brevet EP 0204349, par alkylation du composé de formule (IV) :



par le 1-bromo-3-chloropropane, dans le diméthylsulfoxyde, en présence de tert-butylate de potassium.

Le brevet EP 0204349 décrit également l'accès au diéthylacétal de formule (Ia) :



par alkylation du composé de formule (IV) par le diéthylacétal du 3-chloropropionaldéhyde, dans les mêmes conditions (tert-butylate de potassium, diméthylsulfoxyde).

- 5 L'utilisation d'une base forte telle que le tert-butylate de potassium correspond aux conditions habituelles requises pour déprotonner une fonction amide.

Cependant, les alcoolates, et notamment le tert-butylate de potassium, présentent l'inconvénient d'être extrêmement hygroscopiques, ce qui complique leur stockage et rend plus délicate leur utilisation à l'échelle industrielle.

- 10 Un autre réactif couramment utilisé pour déprotonner une fonction amide est l'hydrure de sodium, utilisé dans la diméthylformamide.

Cependant, le couple hydrure de sodium/diméthylformamide, outre le fait qu'il soit lui aussi très hygroscopique, présente l'inconvénient majeur d'être explosif à des températures relativement basses.

- 15 Or, compte-tenu de l'intérêt industriel de l'ivabradine et de ses sels, il était impératif de trouver un procédé performant permettant notamment d'accéder au dérivé de 1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one de formule (I) avec un bon rendement, tout en évitant l'utilisation de réactifs hygroscopiques.

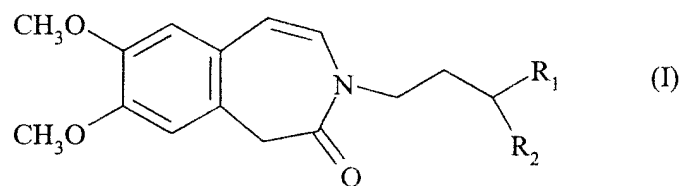
- 20 Or, la Demanderesse s'est aperçue que la réaction d'alkylation du composé de formule (IV) par un composé bromé pouvait tout aussi bien être effectuée en présence de soude, de potasse, d'ammoniaque en solution aqueuse, d'un carbonate ou d'un bicarbonate, en

particulier un carbonate ou bicarbonate de sodium, de potassium ou de césium, dont la manipulation est beaucoup plus aisée, en particulier à l'échelle industrielle.

Ce fait est surprenant, car il va à l'encontre de ce qui est habituellement observé pour les lactames, puisque leur déprotonation requiert habituellement l'utilisation d'une base plus forte.

5

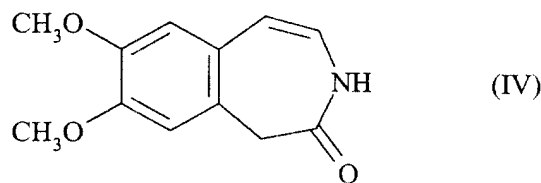
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) :



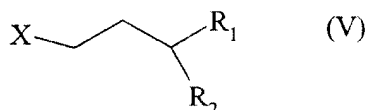
dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

10

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



à une réaction d'alkylation par le composé de formule (V) :



15

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, et X représente un groupement partant,

dans un solvant organique ou hydroorganique,

en présence d'une base choisie parmi la soude, la potasse, l'ammoniaque en solution aqueuse, les carbonates ou les bicarbonates,

pour conduire après isolement au composé de formule (I).

- 5 Parmi les groupements partants, on peut citer à titre non limitatif les atomes d'halogène, préférentiellement l'atome de brome, et les groupements tosylate, mésylate et triflate.

Par solvant hydroorganique, on entend un mélange d'eau et d'un solvant organique.

- 10 Parmi les solvants organiques utilisables dans le procédé de l'invention, on peut citer à titre non limitatif la N-méthylpyrrolidone (NMP), la diméthylformamide (DMF) et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

Le solvant organique préféré pour le procédé de la présente invention est la N-méthylpyrrolidone.

Le solvant hydroorganique préféré pour le procédé de la présente invention est un mélange d'eau et de N-méthylpyrrolidone.

- 15 La soude et la potasse peuvent être utilisées sous forme solide, ou sous forme de solution aqueuse ou organique.

Lorsque la base est la soude, elle est préférentiellement utilisée en solution aqueuse.

La quantité de soude est préférentiellement comprise entre 1 et 2 moles par mole de composé de formule (IV).

- 20 En présence de soude, la température de réaction est préférentiellement comprise entre 20 et 100°C.

Les carbonates ou bicarbonates préférés sont les carbonates ou bicarbonates de sodium, de potassium ou de césium.

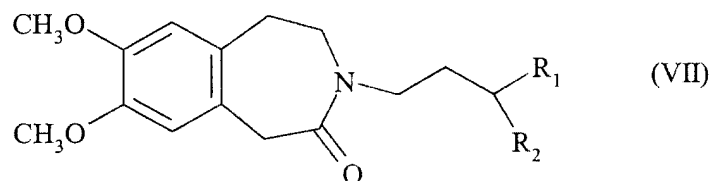
En présence de carbonate de sodium ou de potassium, la température de réaction est préférentiellement supérieure à 80°C.

- 5 Dans le procédé selon l'invention, les composés de formule (V) préférentiellement utilisés sont ceux pour lesquels 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 Les composés de formule (I) pour lesquels 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 sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

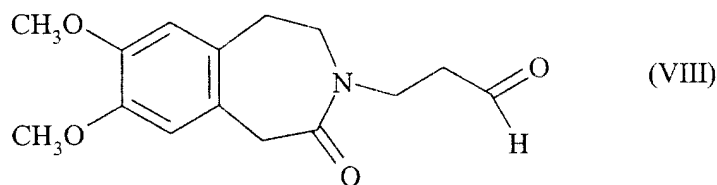
Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de la présente invention sont particulièrement utiles comme intermédiaires de synthèse dans la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

- 15 A titre d'exemple, l'hydrogénation catalytique d'un composé de formule (I) conduit au composé hydrogéné correspondant de formule (VII) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la formule (I),

dont la déprotection du diacétal conduit à l'aldéhyde de formule (VIII) :



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.

5 Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 : 3-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one – mode opératoire en présence de soude

Dans un réacteur, charger 100 g de 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one, 200 ml de N-méthylpyrrolidone et 115 g de 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane puis amener la température du milieu réactionnel à 40°C et additionner 71 g de lessive de soude à 30 %, en maintenant la température masse à 40°C. Chauffer ensuite le mélange à 60°C, et agiter pendant 2 h, puis couler 400 ml d'eau à 60°C, refroidir le milieu réactionnel à 20°C, puis, après 1 h, à 2°C.

Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

15 Le produit du titre est obtenu avec un rendement de 87 %.

EXEMPLE 2 : 3-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one – mode opératoire en présence de carbonate de potassium

Dans un réacteur, charger 100 g de 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one, 250 ml de N-méthylpyrrolidone et 180,4 g de carbonate de potassium, puis agiter ce mélange pendant 3h à 130°C. Additionner ensuite en trois fois, à 2h d'intervalle et à 130°C, sous forte agitation, le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane (90,8 g, 40,7 g puis 16,3 g).

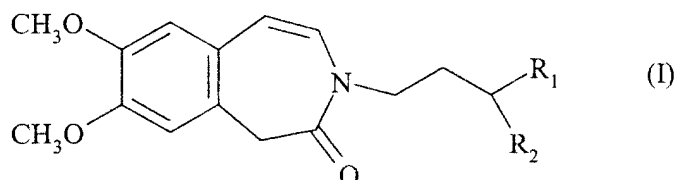
Après retour à température ambiante, le produit est isolé par précipitation dans l'eau, glaçage, filtration et séchage.

Le produit du titre est obtenu avec un rendement de 80 %.

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

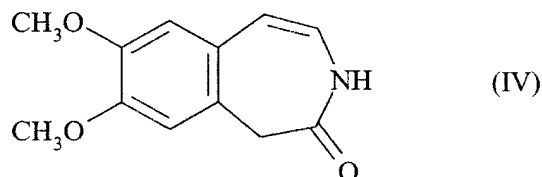
REVENDEICATIONS

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

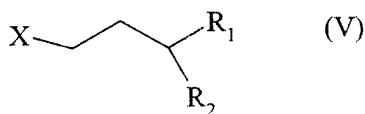


5 dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

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



à une réaction d'alkylation par le composé de formule (V) :



10

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, et X représente un groupement partant,

dans un solvant organique ou hydroorganique,

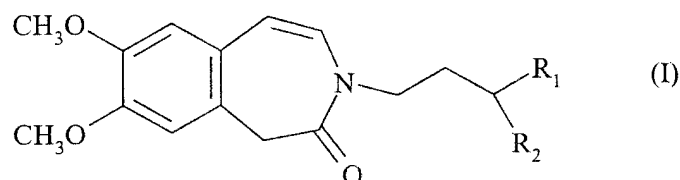
en présence d'une base choisie parmi la soude, la potasse, l'ammoniaque en solution aqueuse, les carbonates ou les bicarbonates,

pour conduire après isolement au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il utilise un réactif de formule (V) pour lequel X représente un atome d'halogène ou un groupement tosylate, mésylate ou triflate.
3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il utilise un réactif de formule (V) pour lequel X représente un atome de brome.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant organique est la N-méthylpyrrolidone.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il utilise la soude en solution aqueuse.
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que la quantité de soude est comprise entre 1 et 2 moles par mole de composé de formule (IV).
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 20 et 100°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il utilise le carbonate de sodium ou de potassium.
9. Procédé de synthèse selon la revendication 8, caractérisé en ce que la température de réaction est supérieure à 80°C.
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il utilise comme réactif un composé de formule (V), pour lequel 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.

11. Composé de formule (I) :



5 dans laquelle 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.

12. Procédé de synthèse de l'ivabradine, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de ses hydrates, dans lequel le composé de formule (IV) est transformé en intermédiaire de formule (I) suivant le procédé de la revendication 1, puis l'intermédiaire de formule (I) est transformé en ivabradine.

10

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