

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 31746 B1

(51) Cl. internationale :
C07D 223/16

(43) Date de publication :
01.10.2010

(21) N° Dépôt :
32705

(22) Date de Dépôt :
18.03.2010

(30) Données de Priorité :
31.03.2009 FR 09/01556

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN 92284 SURESNES CEDEX (FR)

(72) Inventeur(s) :
JEAN-LOUIS PEGLION ; AIMEE DESSINGES ; BERNARD SERKIZ

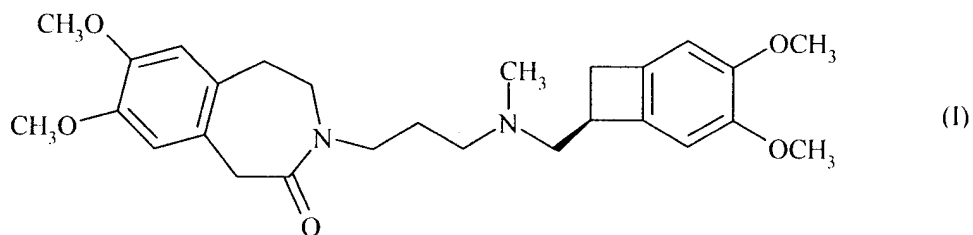
(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

(57) Abrégé : **PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE DE FORMULE (I) ET DE SES SELS D'ADDITION À UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE.**

ABREGE**NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE
ET DE SES SELS D'ADDITION
A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

5 Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :

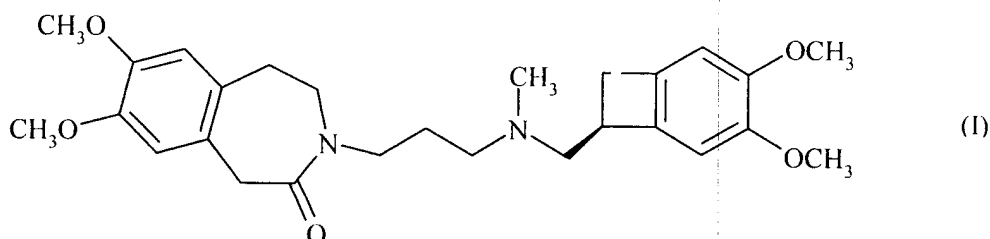


et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

01 OCT 2010

- 1 -

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



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,

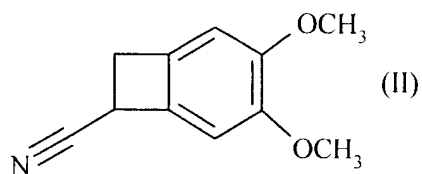
5 de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates.

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, et dans l'insuffisance cardiaque.

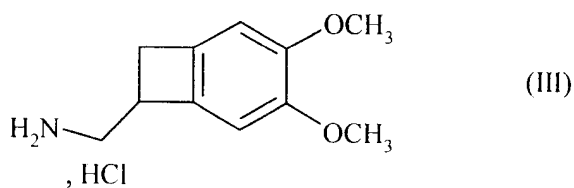
10 La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrites dans le brevet européen EP 0 534 859.

15 Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :

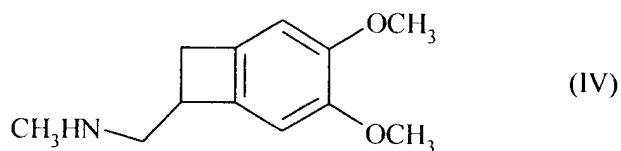
-2-



qui est soumis à une réaction de réduction pour conduire au composé de formule (III) :

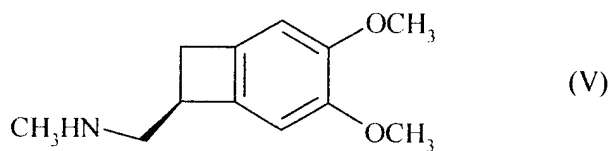


qui est transformé en composé de formule (IV) :

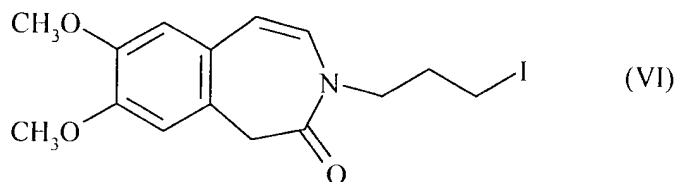


5

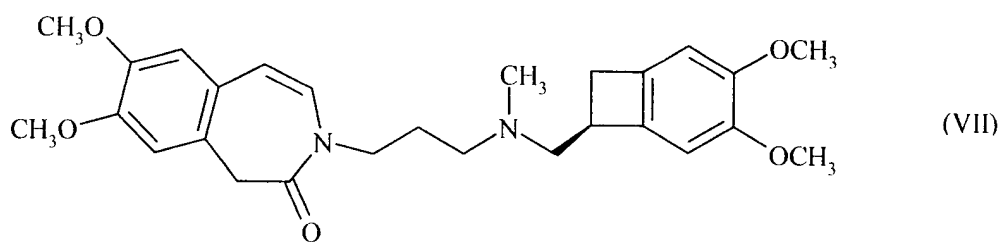
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (V) :



qui est mis en réaction avec le composé de formule (VI) :



10 pour conduire au composé de formule (VII) :

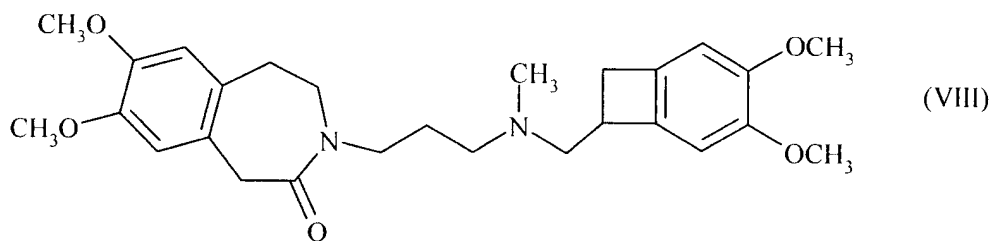


dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

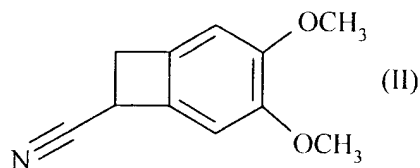
L'inconvénient de cette voie de synthèse est de ne conduire à l'ivabradine qu'avec un rendement de l'ordre de 0,5%.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, conduisant à l'ivabradine avec un bon rendement.

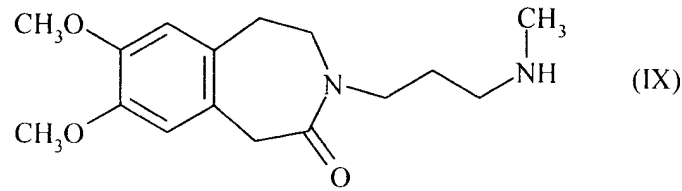
La présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (VIII), sous forme racémique ou optiquement active :



caractérisé en ce que le composé de formule (II), sous forme racémique ou optiquement active :

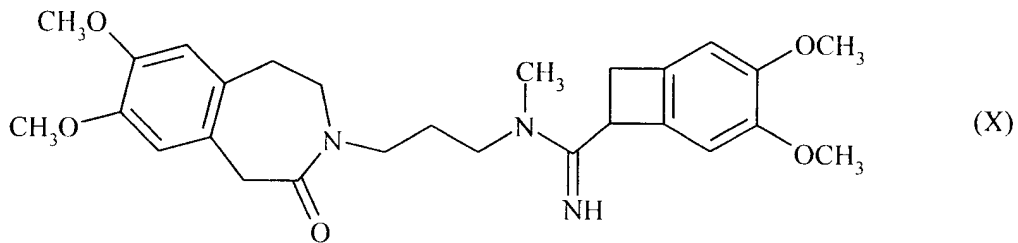


est mis en réaction avec le composé de formule (IX) :



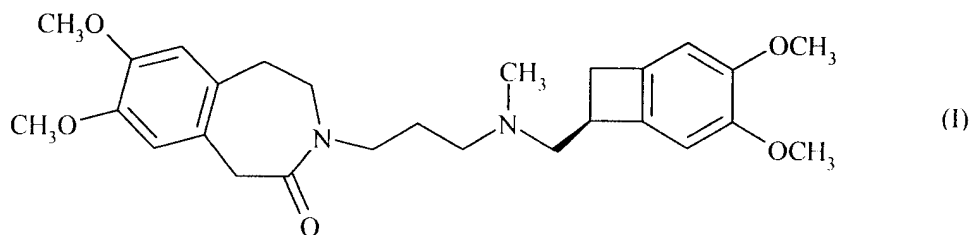
en présence d'un sel de métal de transition ou de lanthanide,
dans un solvant,

5 pour conduire au composé de formule (X), sous forme racémique ou optiquement active :



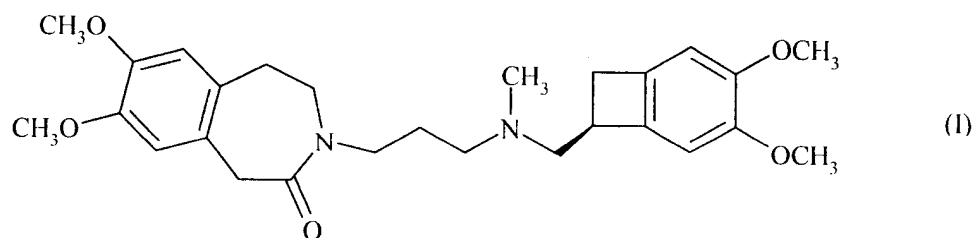
qui est transformé en composé de formule (VIII) par action d'un agent donneur d'hydrure.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé de formule (II) est sous
forme optiquement active, et plus particulièrement de configuration (S). Le produit de la
10 réaction du composé de formule (X) avec l'agent donneur d'hydrure est alors l'ivabradine
de formule (I), cas particulier des composés de formule (VIII) :



15 qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide
pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique,
sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique,
succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique,
méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, le composé de formule (II) est sous forme racémique. La réaction du composé de formule (X) avec un agent donneur d'hydrure est alors suivie d'une étape de résolution optique du composé de formule (VIII) obtenu sous forme racémique, pour conduire à l'ivabradine de formule (I) :



5

qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

10

Parmi les sels de métaux de transition ou de lanthanides pouvant être utilisés pour effectuer la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (IX), on peut citer à titre non limitatif le chlorure de cuivre(I), le bromure de cuivre(I), l'iodure de cuivre(I), le trifluorométhanesulfonate d'yttrium(III), le trifluorométhanesulfonate de lanthane(III), le trifluorométhanesulfonate de praséodyme(III), le trifluorométhanesulfonate de néodyme(III), le trifluorométhanesulfonate de samarium(III), le trifluorométhanesulfonate d'euprium(III), le trifluorométhanesulfonate de gadolinium(III), le trifluorométhanesulfonate de terbium(III), le trifluorométhanesulfonate de dysprosium(III), le trifluorométhanesulfonate d'holmium(III), le trifluorométhanesulfonate d'erbium(III) et le trifluorométhanesulfonate de lutécium(III).

15

20

Le sel de métal de transition préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (IX) est le chlorure de cuivre(I).

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (IX), on peut citer à titre non limitatif :

25

- les solvants alcooliques, notamment le méthanol, l'éthanol, et l'isopropanol ;
- le diméthylsulfoxyde (DMSO) ;
- le *N,N*-diméthylformamide (DMF) ;
- la *N*-méthylpyrrolidone (NMP).

5

Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (IX) est le méthanol.

Parmi les agents donneurs d'hydrure pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII), on peut citer à titre non limitatif le tétraborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, ainsi que les complexes borane-morpholine et borane-diméthylamine.

10

L'agent donneur d'hydrure préférentiellement utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est le tétraborohydrure de sodium.

15

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII), on peut citer à titre non limitatif :

- les solvants alcooliques, notamment le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol ;
- le *N,N*-diméthylformamide (DMF) ;
- la *N*-méthylpyrrolidone (NMP).

20

Les composés de formule (X), sous forme racémique ou optiquement active, sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

25

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Liste des abréviations utilisées :

IR : infrarouge

EXEMPLE 1 : 3-{3-[[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

Stade 1 : N-[3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)propyl]-3,4-diméthoxy-N-méthylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carboximidamide

Sous azote, on solubilise 2g (10,6 mmoles) de 3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carbonitrile dans 10 mL de méthanol. On ajoute à cette solution 1,3g (12,7 mmoles, 1,2 équivalent) de chlorure de cuivre(I) (pureté 99%). Puis on additionne goutte à goutte 4,6 g (15,9 mmoles, 1,5 équivalent) de 7,8-diméthoxy 3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one en solution dans 20 mL de méthanol. On chauffe à reflux pendant 24 heures. On refroidit à 0°C, on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2 et on agite 10 minutes pour décomplexer les sels de cuivre. On amène ensuite le pH à 8 en ajoutant une solution aqueuse de soude à 20%. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 6,4g d'une huile marron contenant 35% de produit attendu en mélange avec 21% d'amine de départ. Cette huile est engagée sans purification dans l'étape suivante.

Stade 2 : 3-{3-[[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

On solubilise dans 65 mL de méthanol 6,4 g de produit obtenu au stade 1. Puis on ajoute, à 25°C, 481 mg (12,7 mmoles, 1,2 équivalent) de tétraborohydruure de sodium. On laisse agiter une nuit à température ambiante. On ajoute 26 mL de solution aqueuse de soude à 20% et 100 mL de dichlorométhane puis on agite vigoureusement 15 minutes. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 6,6 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 300g de silice (éluant =

dichlorométhane/éthanol/NH₄OH : 90/10/1). On obtient 1,6 g de produit du titre sous forme d'une huile qui cristallise à température ambiante.

Rendement = 33% (sur 2 étapes)

IR (pur) : $\nu = 1633, 831, 672 \text{ cm}^{-1}$.

5 **EXEMPLE 2 : Chlorhydrate du 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**

2,1 g du composé racémique obtenu à l'exemple précédent sont séparés sur une colonne de 60 cm x 60 mm packée avec 2,1 kg de phase Chiralpak ® AD (granulométrie 20 µm).

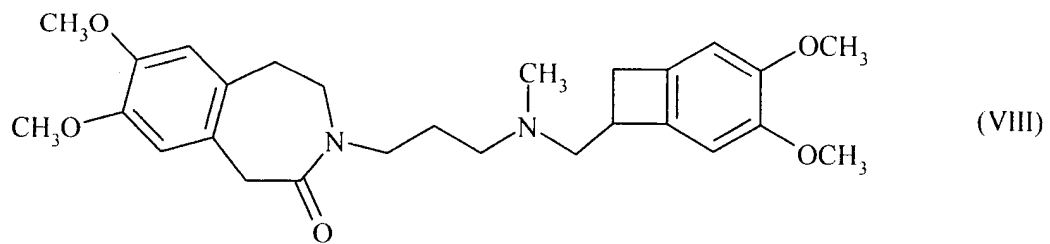
10 L'éluant utilisé est un mélange éthanol / acétonitrile / diéthylamine (10 / 90 / 0,1 en volume) à un débit de 50 mL / min. Le détecteur ultra-violet associé est utilisé à une longueur d'onde de 280 nm.

15 On obtient 0,95g de l'énantiomère de configuration (*R*) sous forme de meringue blanche puis 0,95g de l'énantiomère de configuration (*S*) également sous forme de meringue blanche.

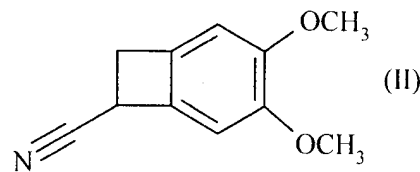
Le chlorhydrate de l'énantiomère de configuration (*S*) est ensuite obtenu en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 2, stade E).

REVENDICATIONS

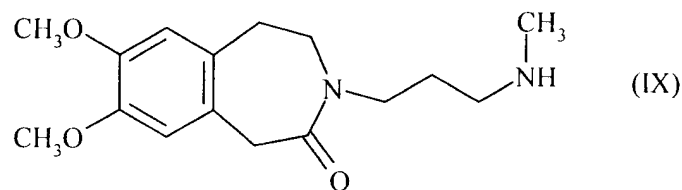
1. Procédé de synthèse du composé de formule (VIII), sous forme racémique ou optiquement active :



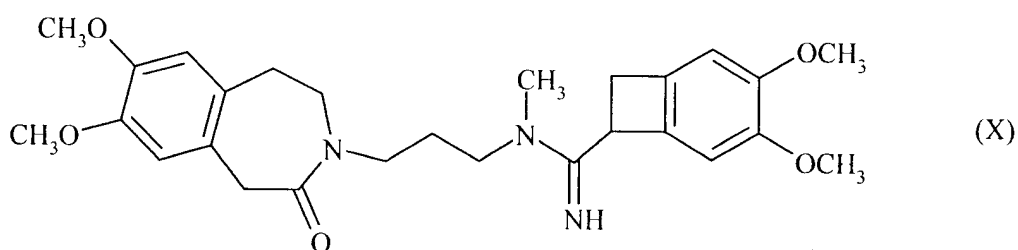
- 5 caractérisé en ce que le composé de formule (II), sous forme racémique ou optiquement active :



est mis en réaction avec le composé de formule (IX) :

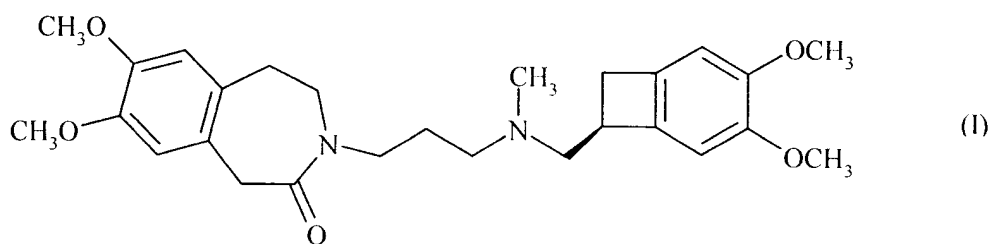


- 10 en présence d'un sel de métal de transition ou de lanthanide,
dans un solvant,
pour conduire au composé de formule (X), sous forme racémique ou optiquement active :



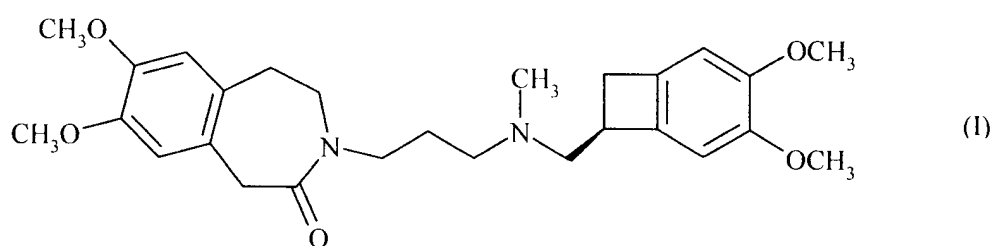
qui est transformé en composé de formule (VIII) par action d'un agent donneur d'hydrure.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est de configuration (*S*) et que le produit de la réaction du composé de formule (X) avec l'agent donneur d'hydrure est l'ivabradine de formule (I), cas particulier des composés de formule (VIII) :



10 qui peut être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

- 15 3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est sous forme racémique et que la réaction du composé de formule (X) avec l'agent donneur d'hydrure est suivie d'une étape de résolution optique du composé de formule (VIII) obtenu sous forme racémique pour conduire à l'ivabradine de formule (I) :



qui peut être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, 5 tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

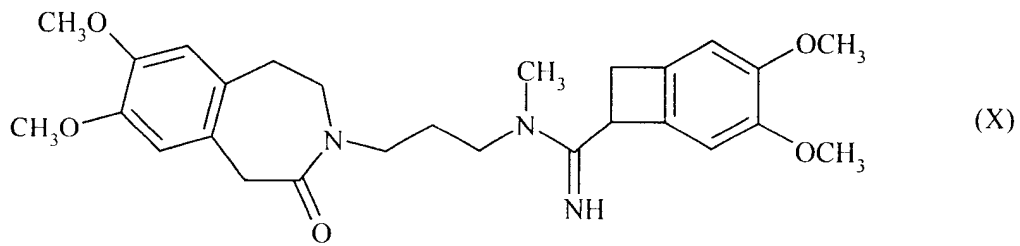
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le sel de métal de transition ou de lanthanide utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (IX) est choisi parmi le chlorure de cuivre(I), le bromure de cuivre(I), l'iodure de cuivre(I), le trifluorométhanesulfonate d'yttrium(III), le trifluorométhanesulfonate de lanthane(III), le trifluorométhanesulfonate de praséodyme(III), le trifluorométhanesulfonate de néodyme(III), le trifluorométhanesulfonate de samarium(III), le trifluorométhanesulfonate d'euporium(III), le trifluorométhanesulfonate de gadolinium(III), le trifluorométhanesulfonate de terbium(III), le trifluorométhanesulfonate de dysprosium(III), le trifluorométhanesulfonate d'holmium(III), le trifluorométhanesulfonate d'erbium(III) et le trifluorométhanesulfonate de lutécium(III).

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (II) et le composé de formule (IX) est choisi parmi les solvants alcooliques, le diméthylsulfoxyde, le *N,N*-diméthylformamide et la *N*-méthylpyrrolidone.

6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'agent donneur d'hydrure utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est choisi parmi le tétraborohydrure de

sodium, le cyanoborohydrure de sodium, le complexe borane-morpholine et le complexe borane-diméthylamine.

7. Composé de formule (X), sous forme racémique ou optiquement active:



2