

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

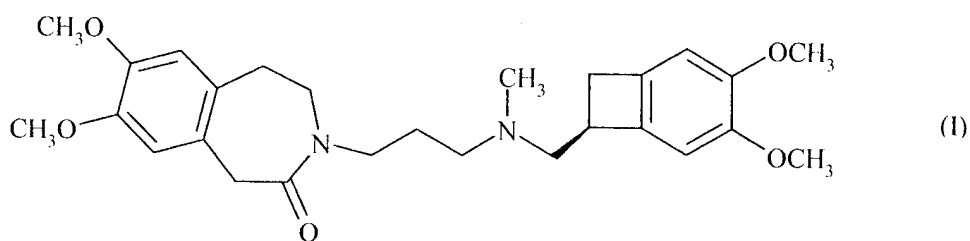
(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32681 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/137; A61K 31/145; A61K 31/55**
- (43) Date de publication : **02.10.2011**
-
- (21) N° Dépôt : **33624**
- (22) Date de Dépôt : **15.02.2011**
- (30) Données de Priorité : **17.02.2010 FR 10/00657**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Jean-Louis PEGLION ; Pascal CAIGNARD**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHÈSE 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) :

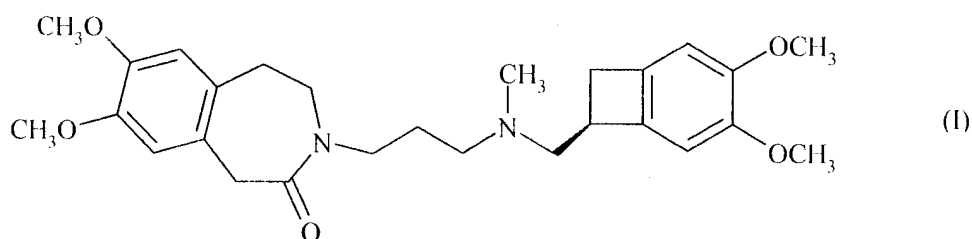


et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

32681

03 OCT 2011

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



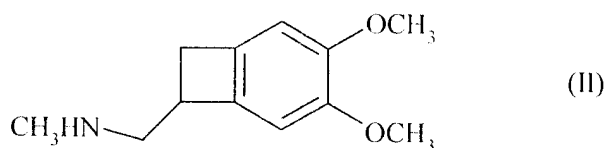
ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

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

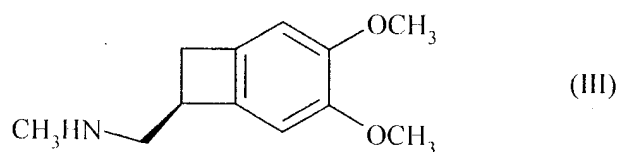
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement 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.

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 0 534 859.

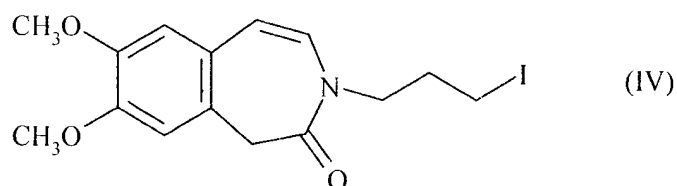
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



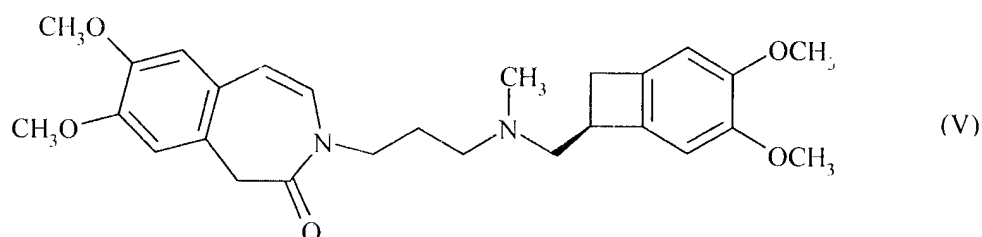
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (III) :



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



5 pour conduire au composé de formule (V) :

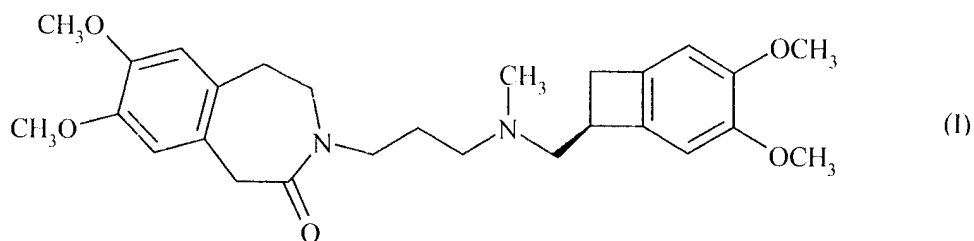


dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

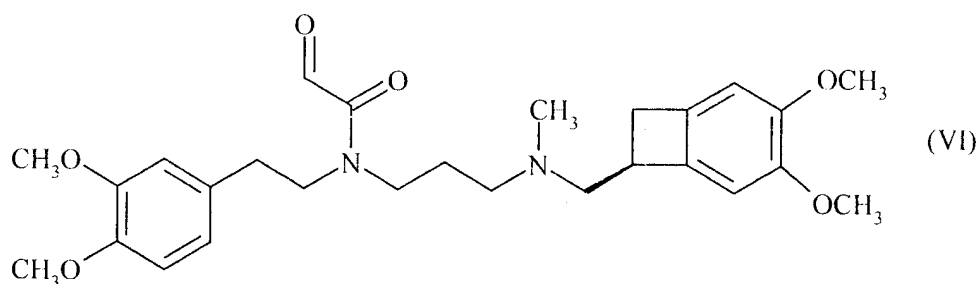
L'inconvénient de cette voie de synthèse est de ne conduire à l'ivabradine qu'avec un rendement de 1%.

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.

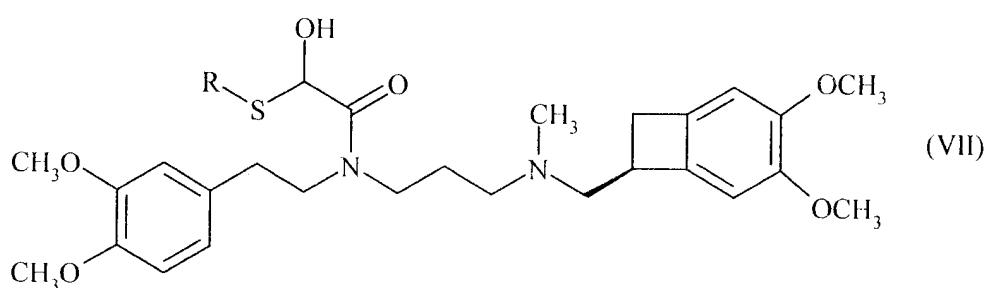
La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):



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

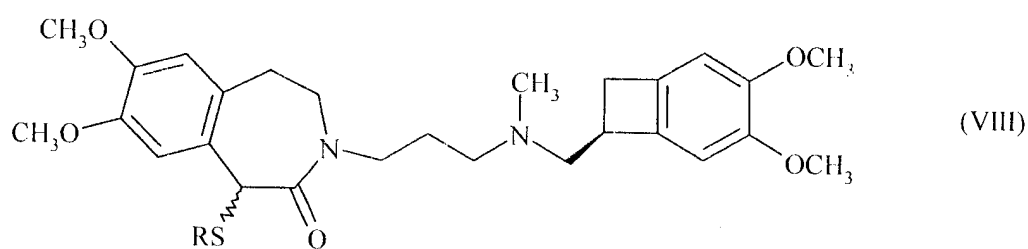


5 à l'action d'un thiol dans un solvant organique pour former l'hémithioacétal de formule (VII):



dans laquelle R représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié, substitué ou non, optionnellement perfluoré, un groupement aryle substitué ou non, un groupement benzyle substitué ou non, ou un groupement $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

10 lequel est soumis à une réaction de cyclisation pour conduire au composé de formule (VIII):



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

lequel est soumis à une réaction de réduction pour conduire à l'ivabradine de formule (I), 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, 5 tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

Le solvant préférentiellement utilisé dans la réaction de formation de l'hémithioacétal de formule (VII) est le dichlorométhane.

Le thiol préférentiellement choisi pour être mis en réaction avec le composé de formule (VI) 10 est le thiophénol.

Le solvant préférentiellement utilisé pour la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est le dichlorométhane.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'un réactif choisi 15 parmi l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique ou le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle.

Plus préférentiellement, la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'anhydride trifluoroacétique.

Encore plus préférentiellement, la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en 20 composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'anhydride trifluoroacétique et d'un acide de Lewis choisi parmi $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ou $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Encore plus préférentiellement, la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'anhydride trifluoroacétique et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

La réaction de réduction du composé de formule (VIII) est préférentiellement effectuée en présence de nickel de Raney dans l'éthanol ou en présence d'iodure de samarium(II) dans le tétrahydrofurane.

5 Les composés de formules (VI), (VII) et (VIII) 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.

Liste des abréviations utilisées :

DMF : *N,N*-diméthylformamide

10 DMSO : diméthylsulfoxyde

THF : tétrahydrofurane

IR : infrarouge

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Les points de fusion (PF) ont été mesurés au banc Köfler (BK).

15 Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Infra-rouge Bruker, tensor 27, accessoire ATR Golden Gate. Les produits sont déposés purs sur la platine.

EXEMPLE 1 : [2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]carbamate de *tert*-butyle

A une solution de 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamine (10 g ; 55,2 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL) est ajouté du dicarbonate de di-*tert*-butyle (12 g ; 55,2 mmol).

20 Après 1 heure de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le pentane (100 mL) et après 1 heure de contact à température ambiante, la suspension est filtrée sur fritté. 13,2 g de produit du titre sont obtenus sous forme d'un solide.

Rendement = 85%

25 PF = 65 ± 2°C.

EXEMPLE 2 : 3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl} (méthyl)amino]propyl[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]carbamate de tert-butyle

A une solution du composé obtenu au stade précédent (7,6 g ; 27 mmol) dans 40 mL de DMF est ajouté par petites fractions à température ambiante du NaH (60 % dans l'huile) (1,14 g ;
5 28,5 mmol). Après 1 heure de contact à température ambiante, une solution de 3-chloro-*N*-
[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthyl-1-propanamine
(7,68 g ; 27 mmol) dans 16 mL de DMF est additionnée puis le milieu réactionnel est chauffé
à 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel
est versé sur un mélange d'eau distillée et de glace. La phase aqueuse est extraite par l'acétate
10 d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous
pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/EtOH : 95/5) et
9,1 g de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rendement = 64%

IR : $\nu = 3340, 1678, 1519, 1167 \text{ cm}^{-1}$.

15 **EXEMPLE 3 : *N*-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N'*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-*N*-méthyl-1,3-propanediamine**

9 g (17 mmol) du composé obtenu au stade précédent sont dissous dans une solution d'éthanol
chlorhydrique à 2,8 N. Après 2 heures de contact à température ambiante, le milieu
réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de la soude 1N puis
20 la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique sur
MgSO₄ puis concentration sous pression réduite, 6.8 g de produit du titre sont obtenus sous la
forme d'une huile.

Rendement = 93%

IR : $\nu = 3304, 2793, 1261, 1236, 1205, 1153 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 4 : *N*-{3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-*N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-hydroxyacétamide

Stade 1 : 2-[[3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl][2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]amino}-2-oxoéthyl acétate

- 5 A une solution du composé obtenu au stade précédent (6,8 g ; 15,8 mmol) dans 200 mL de dichlorométhane sont ajoutés à 0°C de la triéthylamine (3,1 g ; 22 mmol) puis goutte à goutte de l'acétoxyacétylchlorure (2,1 mL ; 19 mmol). Après 0,5 heure de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé par de l'eau distillée puis la phase organique est séchée sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite de la phase organique, 8 g de
- 10 produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile et engagés sans purification au stade suivant.

Stade 2 : *N*-{3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-*N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-hydroxyacétamide

- 15 A une solution du composé obtenu au stade précédent (8 g) dans 80 mL d'un mélange eau/méthanol (2/1), est ajouté du K₂CO₃ (8,3 g ; 60,4 mmol). Après 1 heure de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis le résidu est repris dans de l'eau distillée. Après extraction par l'acétate d'éthyle, les phases organiques jointes sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous pression réduite. 6,2 g de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile.

20 Rendement = 81% (2 étapes)

IR : $\nu = 3406, 2794, 1641, 1261, 1236, 1205, 1153 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 5 : *N*-{3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-*N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-oxoacétamide

- 25 A une solution de chlorure d'oxalyle (0,6 mL ; 6,77 mmol) dans 25 mL de dichlorométhane est additionnée à -78°C une solution de DMSO (0,9 mL ; 12,32 mmol) dans 5 mL de

dichlorométhane. Après 1 heure de contact à -78°C , une solution du composé obtenu au stade précédent (3 g ; 6,16 mmol) dans 25 mL de dichlorométhane est ajoutée en 0,5 heure. Après 1 heure de contact à -78°C est additionnée de la triéthylamine (4,3 mL ; 30,8 mmol) puis le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante et ensuite versé sur une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis concentrée sous pression réduite. 2,7 g de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rendement = 89%

IR : $\nu = 2788, 1645, 1589, 1261, 1236, 1207, 1151 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 6 : 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl} (méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1-(phénylsulfanyl)-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one

A une solution du composé obtenu au stade précédent (2,6 g ; 5,17 mmol) dans 60 mL de dichlorométhane est ajouté du thiophénol (0,53 mL ; 5,17 mmol). Après 1 nuit de contact à température ambiante, sont ajoutés successivement de l'anhydride trifluoroacétique (6,5 mL ; 47 mmol) puis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6,5 mL ; 26 mmol). Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis versé sur une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . Le résidu obtenu après séchage sur MgSO_4 de la phase organique puis concentration sous pression réduite est purifié par chromatographie sur silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 28 % : 97/3/0,3). 1,15 g de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rendement = 38%

IR : $\nu = 2790, 1641, 1245, 1205, 1174 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 7 : 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

A une solution du composé obtenu au stade précédent (0,8 g ; 1,39 mmol) dans l'éthanol est ajouté du Nickel de Raney (2,5 g) (50 % dans H_2O). Après 1 heure de contact au reflux, la

suspension est refroidie puis filtrée sur Célite. 600 mg de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rendement = 94%

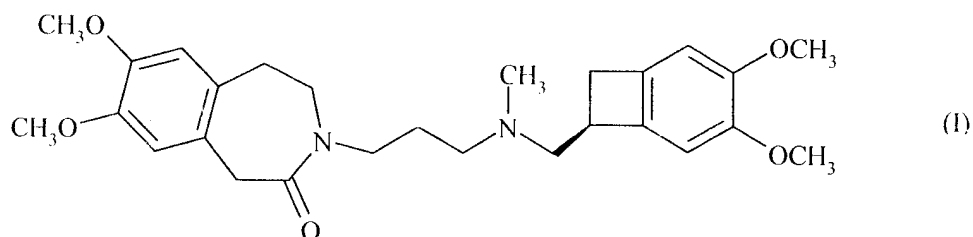
IR : $\nu = 2788, 1646, 1519, 1461, 1245, 1105 \text{ cm}^{-1}$.

5 **EXEMPLE 8** : chlorhydrate de 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

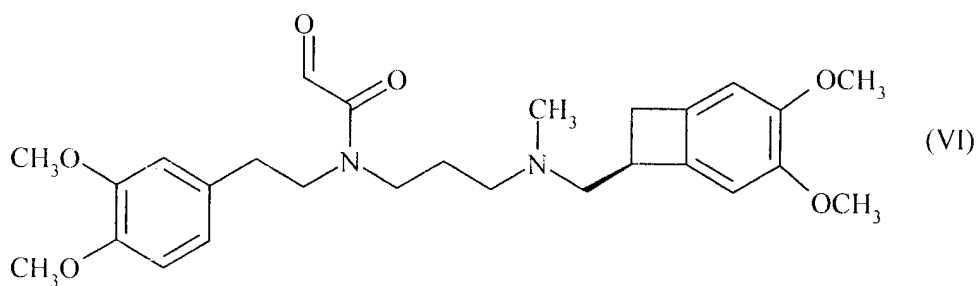
Le produit du titre est préparé à partir du produit obtenu au stade précédent en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 2, stade E).

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):

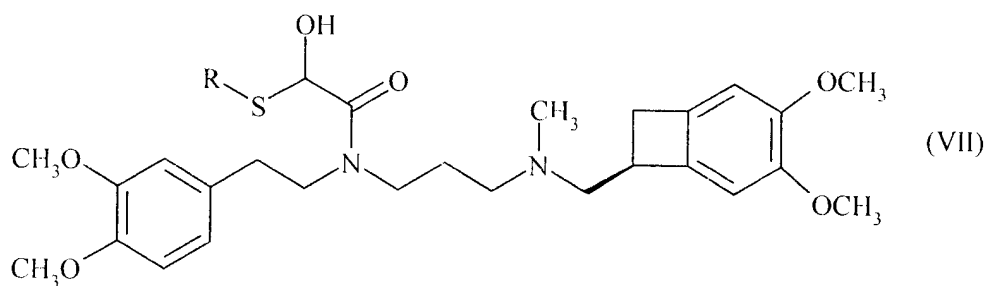


caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VI):



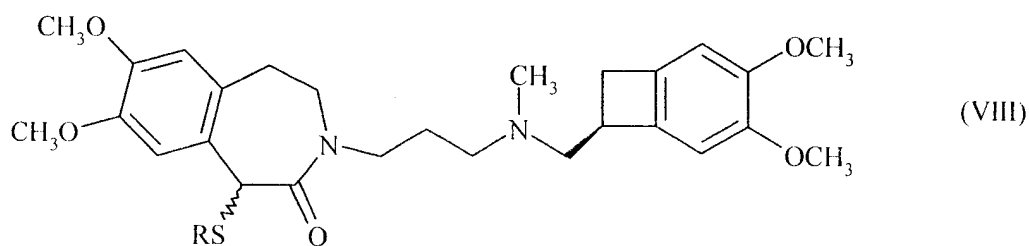
5

à l'action d'un thiol dans un solvant organique pour former l'hémithioacétal de formule (VII):



10 dans laquelle R représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié, substitué ou non, optionnellement perfluoré, un groupement aryle substitué ou non, un groupement benzyle substitué ou non, ou un groupement $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

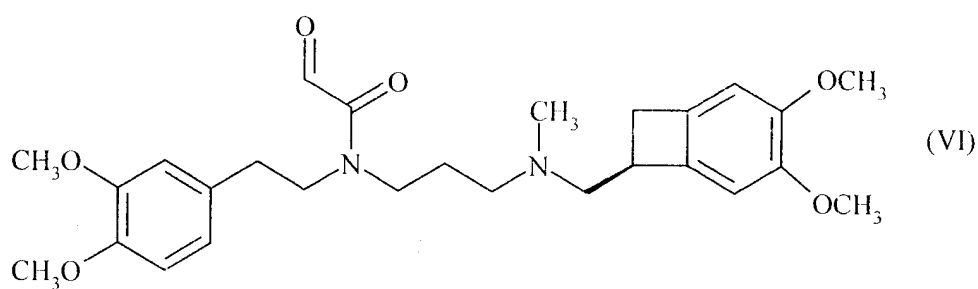
lequel est soumis à une réaction de cyclisation pour conduire au composé de formule (VIII) :



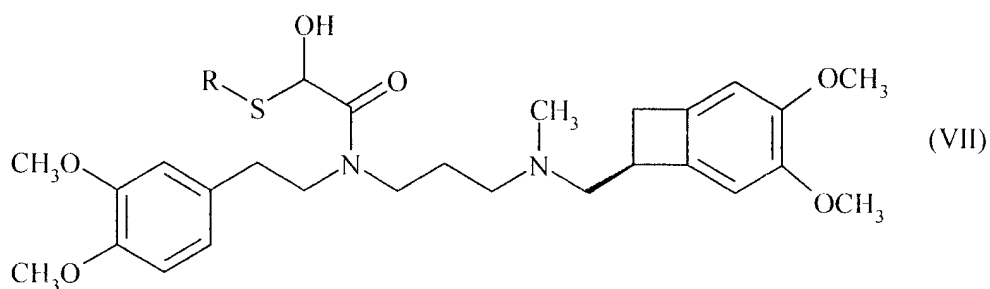
dans laquelle R est tel que défini précédemment,

- lequel est soumis à une réaction de réduction pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui
- 5 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 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé dans la réaction de formation de l'hémithioacétal de formule (VII) est le dichlorométhane.
3. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le thiol mis en réaction avec le composé de formule (VI) est le thiophénol.
- 15 4. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant utilisé dans la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est le dichlorométhane.
- 20 5. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'un réactif choisi parmi l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique ou le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle.

6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'anhydride trifluoroacétique.
7. Procédé de synthèse selon la revendication 6, caractérisé en ce que la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'anhydride trifluoroacétique et d'un acide de Lewis choisi parmi $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ou $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.
8. Procédé de synthèse selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réaction de cyclisation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est effectuée en présence d'anhydride trifluoroacétique et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.
9. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la réaction de réduction du composé de formule (VIII) est effectuée en présence de nickel de Raney dans l'éthanol ou en présence d'iodure de samarium(II) dans le tétrahydrofurane.
10. Composé de formule (VI) :

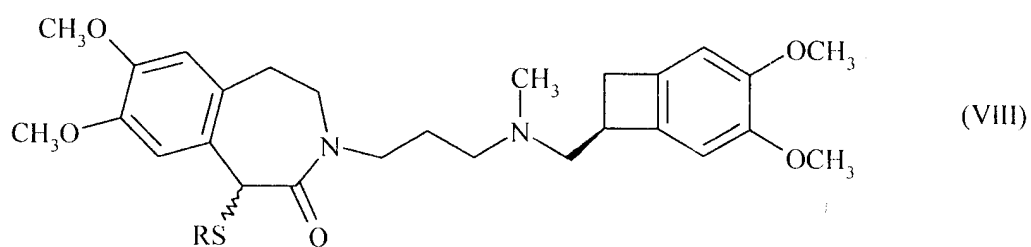


11. Composé de formule (VII) :



5 dans laquelle R représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié, substitué ou non, optionnellement perfluoré, un groupement aryle substitué ou non, un groupement benzyle substitué ou non, ou un groupement $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

12. Composé de formule (VIII) :



dans laquelle R est tel que défini à la revendication 11.