

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 33580 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 223/16; C07C 309/66; C07C 309/73**

(43) Date de publication : **01.09.2012**

(21) N° Dépôt : **34682**

(22) Date de Dépôt : **12.03.2012**

(30) Données de Priorité : **18.09.2009 FR 09/04463**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2010/000625 17.09.2010**

(71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35, rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex (FR)**

(72) Inventeur(s) : **PEGLION, Jean-Louis ; CAIGNARD, Pascal ; LERESTIF, Jean-Michel ; LECOUBE, Jean-Pierre**

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

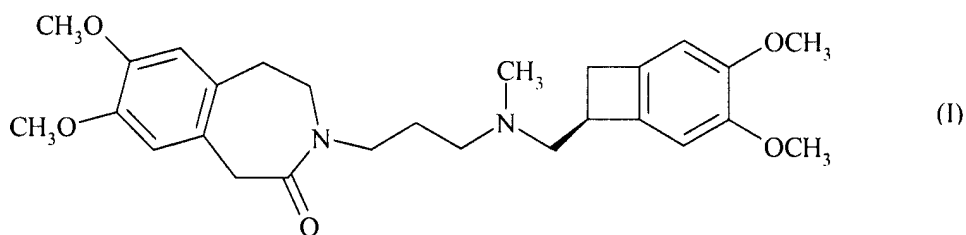
(54) Titre : **NOUVEAU PROCEDURE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

(57) Abrégé : Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

ABREGE

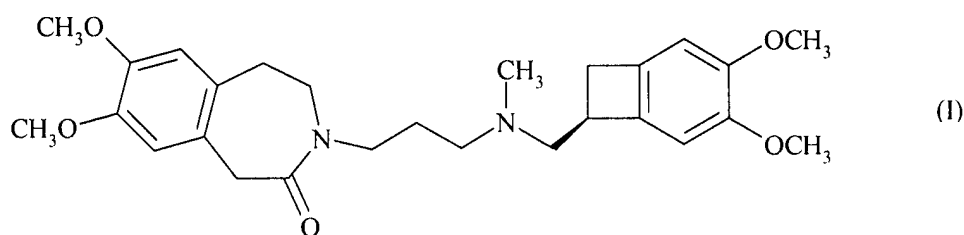
**NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE
ET DE SES SELS D'ADDITION
A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

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



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

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.

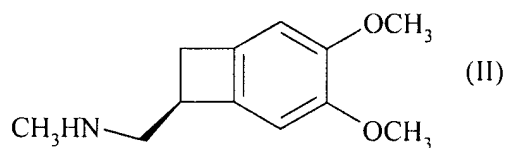
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement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

10

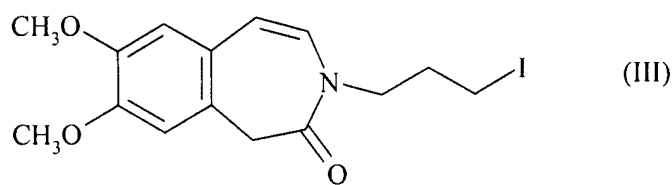
La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

15

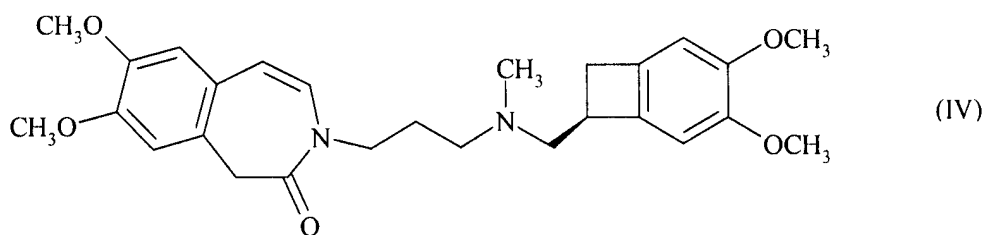
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



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



pour conduire au composé de formule (IV) :

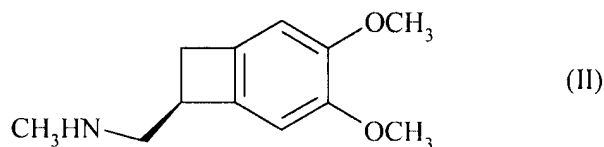


5 dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

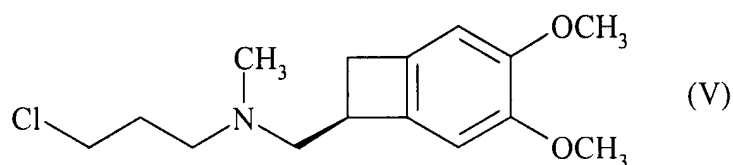
L'inconvénient de cette voie de synthèse est de conduire à l'ivabradine avec un rendement inférieur à 17 % sur l'ensemble des trois étapes.

10 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.

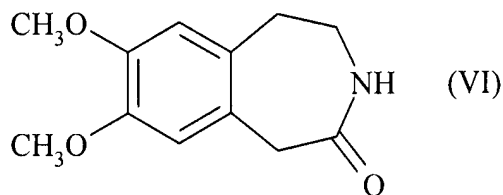
La demande internationale WO 2008/065681 divulgue un mode de préparation du chlorhydrate de l'ivabradine dans lequel le composé de formule (II) :



15 est mis en réaction avec le 1-bromo-3-chloropropane en présence de carbonate de potassium pour conduire au composé de formule (V) :



lequel, sans avoir été purifié au préalable, est mis en réaction avec le composé de formule (VI) :

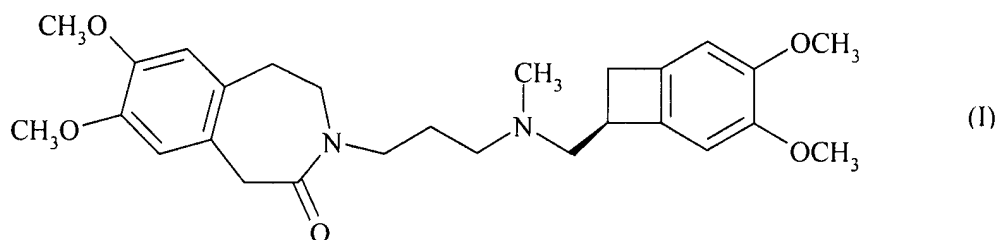


- 5 en présence de *tert*-butylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde, pour conduire à l'ivabradine de formule (I) qui est ensuite convertie en son chlorhydrate, sans avoir été purifiée au préalable.

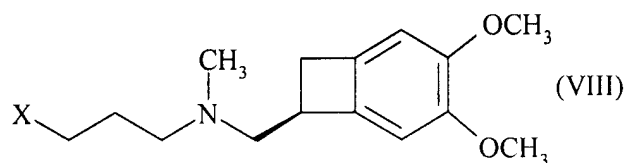
Le rendement global de cette voie de synthèse n'est pas mentionné dans la demande WO 2008/065681.

- 10 Or, la Demanderesse a trouvé qu'il n'était pas possible de préparer le chlorhydrate de l'ivabradine en reproduisant le mode opératoire décrit dans la demande WO2008/065681.

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I), de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates :

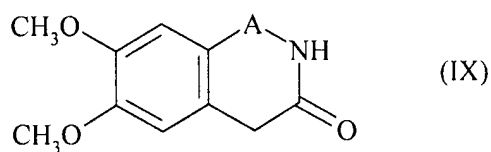


- 15 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VIII) :



dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement mésylate ou un groupement tosylate,

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



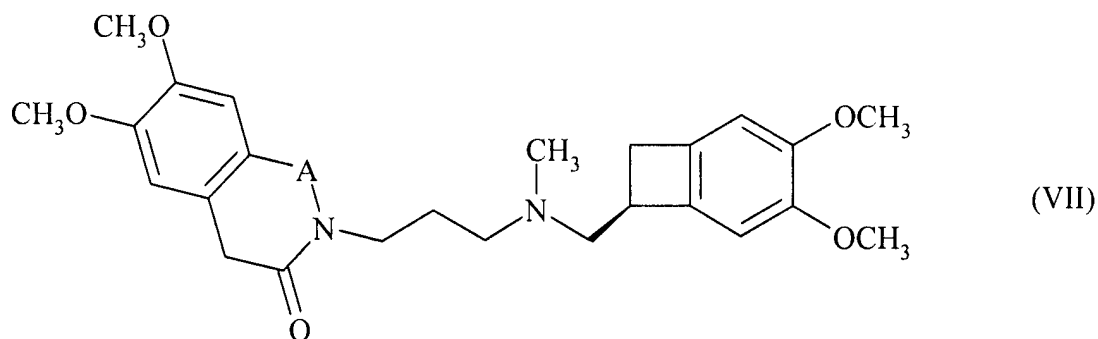
5

dans laquelle A représente H_2C-CH_2 ou $HC=CH$,

en présence d'une base,

dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (VII) :



10

dans laquelle A est tel que défini précédemment,

puis,

- dans le cas où A représente H_2C-CH_2 , l'ivabradine de formule (I), cas particulier des composés de formule (VII) et produit de la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX), est isolée et purifiée puis 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

20

- dans le cas où A représente CH=CH, le composé de formule (IV), produit de la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX), est soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui est isolée et purifiée puis 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.
- 5
- 10 Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX), on peut citer à titre non limitatif l'hydrure de sodium, le *tert*-butylate de potassium, le méthanolate de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, le carbonate de potassium ou le carbonate de césium.

La base préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX) est le *tert*-butylate de potassium.

15

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, le diméthylsulfoxyde, le *tert*-butanol, le *N,N*-diméthylformamide, le *N,N*-diméthylacétamide ou la *N*-méthylpyrrolidone.

- 20 Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX) est le diméthylsulfoxyde.

Les composés de formule (VIIIa), cas particuliers des composés de formule (VIII) pour lesquels X représente un atome de brome ou d'iode, un groupement mésylate ou un groupement tosylate, 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 :

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

5 IR : infrarouge

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

EXEMPLE 1 : Chlorhydrate de la 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

10 **Stade 1 : 3-chloro-*N*-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl]-*N*-méthylpropan-1-amine**

A une solution de (1*S*)-4,5-diméthoxy-1-(méthyl aminométhyl)-benzocyclobutane (10 g ; 48 mmol) dans du 1-bromo-3-chloropropane (30 mL) est ajouté du carbonate de potassium (9,9 g ; 72 mmol). Après une nuit de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est
15 versé sur un mélange d'eau distillée (30 mL) et de dichlorométhane (30 mL). Après décantation, la phase organique est extraite par HCl 2N puis la phase aqueuse est amenée à pH 9-10 après traitement par une solution aqueuse d'ammoniaque à 28%. La phase organique, obtenue après extraction de la phase aqueuse basique par du dichlorométhane, est lavée par de l'eau distillée puis séchée sur MgSO₄. Le résidu obtenu après concentration sous pression
20 réduite est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 80/20) et 7,7 g de produit du titre sont obtenus sous la forme de cristaux.

Rendement = 56%

PF = 42-45°C

Stade 2 : 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 de 7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one (2,6 g ; 11,75 mmol) dans du DMSO est ajouté à température ambiante du *tert*-butylate de potassium (1,49 g ; 13,3 mmol). Après 1 heure de contact à température ambiante, est ajoutée une solution de 3,5 g (12,3 mmol) du produit obtenu au stade précédent dans du DMSO (4,7 mL). Après une nuit de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau distillée (100 mL) puis la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées par de l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane/éthanol/NH₄OH 28% : 95/5/0.5) et 3,65 g du produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile (pureté HPLC : 98%) et engagés à l'étape suivante.

Rendement = 66%

15 IR (pur) : $\nu = 2787, 1645, 1246-1206, 832 \text{ cm}^{-1}$.

Stade 3 : Chlorhydrate de la 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 produit obtenu au stade précédent (3,6 g ; 7,6 mmol) dans l'acétonitrile (40 mL) est ajouté à température ambiante de l'éther chlorhydrique 1N (12 mL). Après une nuit de contact, la suspension est refroidie à 0°C puis filtrée. 3 g de produit du titre sont obtenus sous la forme de cristaux blancs.

Rendement = 78%

PF = 125-128°C

EXEMPLE 2 : Chlorhydrate de la 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

Stade 1 : 3-chloro-N-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-N-méthylpropan-1-amine

Le produit du titre est préparé en suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 1.

Stade 2 : 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-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one

A une solution de 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one (2,94 g ; 13,4 mmol) dans du DMSO (12 mL) est ajouté à température ambiante du *tert*-butylate de potassium (1,7 g ; 15,15 mmol). Après 30 minutes de contact à température ambiante, est ajoutée une solution de 4 g (14,1 mmol) du produit obtenu au stade précédent dans du DMSO (10 mL). Après une nuit de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau distillée (100 mL) puis la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées par de l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite, 6,2 g de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile (pureté HPLC : 88%) et engagés à l'étape suivante.

Rendement = 87%

IR (pur) : $\nu = 2788, 1656, 1510-1401, 836-760 \text{ cm}^{-1}$.

Stade 3 : 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

Dans un autoclave de 250 mL 4 g du produit obtenu au stade précédent et 2 g de Pd(OH)₂ 20% humide à 50% sont ajoutés à une solution d'éthanol (90 mL) et d'acide acétique (10 mL). Après 5 h de contact à température ambiante sous une pression d'hydrogène de 5 bars, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le résidu obtenu après concentration sous pression réduite est repris dans du dichlorométhane (100 mL) puis lavé par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. L'huile obtenue après séchage de la phase organique sur

MgSO₄ puis concentration sous pression est purifiée par chromatographie sur silice (dichlorométhane/éthanol/NH₄OH 28% : 95/5/0,5) et 2,6 g de produit du titre sont obtenus sous la forme d'une huile.

Rendement = 74%

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

Stade 4 : chlorhydrate de la 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

10 A une solution du produit obtenu au stade précédent (2.6 g ; 5,5 mmol) dans l'acétonitrile (25 mL) est ajouté à température ambiante de l'éthanol chlorhydrique 2,9N (3 mL). Après une nuit de contact, la suspension est filtrée et 2,2 g de produit du titre sont obtenus sous la forme de cristaux blancs.

Rendement = 79%

PF = 123-125°C

15 **EXEMPLE COMPARATIF : Reproduction du mode opératoire décrit dans la demande WO 2008/065681**

Stade 1 : 3-chloro-N-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-N-méthylpropan-1-amine

20 A une solution de (1S)-4,5-diméthoxy-1-(méthyl aminométhyl)-benzocyclobutane (10 g ; 48 mmol) dans du 1-bromo-3-chloropropane (30 mL) est ajouté du carbonate de potassium (9,9 g ; 72 mmol). Après une nuit de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur un mélange d'eau distillée (30 mL) et de dichlorométhane (30 mL). Après décantation, la phase organique est extraite par HCl 2N puis la phase aqueuse est amenée à pH 9-10 après traitement par une solution aqueuse d'ammoniaque à 28%. La phase organique,
25 obtenue après extraction de la phase aqueuse basique par du dichlorométhane, est lavée par de l'eau distillée puis séchée sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite, le produit du

titre est obtenu avec un rendement massique brut de 82% et une pureté de 56%. Le brut réactionnel contient encore 40% de (1*S*)-4,5-diméthoxy-1-(méthyl aminométhyl)-benzocyclobutane.

Stade 2 : 3-{3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]

5 **méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one**

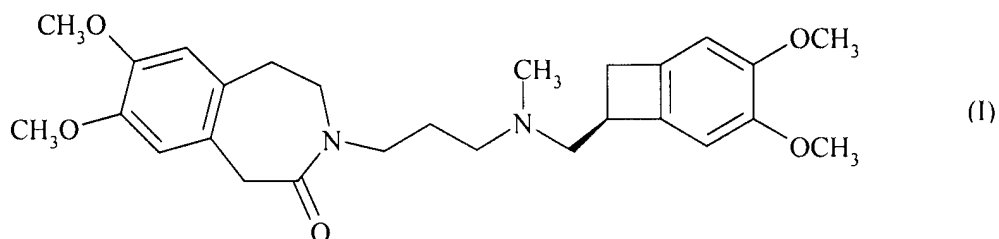
A une solution de 7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one (2,6 g ; 11,75 mmol) dans du DMSO est ajouté à température ambiante du *tert*-butylate de potassium (1,49 g ; 13,3 mmol). Après 1 heure de contact à température ambiante, est ajoutée une solution de 3,5 g (12,3 mmol) du produit obtenu au stade précédent dans du DMSO (4,7 mL). Après une
10 nuit de contact à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau distillée (100 mL) puis la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées par de l'eau distillée puis séchées sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite le composé du titre est obtenu avec un rendement brut de 96,8% et une pureté de 55%.

15 **Stade 3 : Chlorhydrate de la 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**

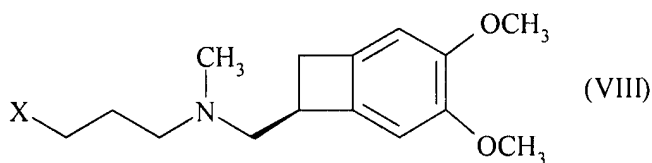
A une solution de 5 g du produit brut obtenu au stade précédent dans l'acétonitrile (15 mL), est ajouté une solution d'acide chlorhydrique 6N dans l'isopropanol. Après une nuit de contact
20 à température ambiante, le chlorhydrate du composé du titre n'a pas précipité et n'est donc pas isolable. A partir du composé brut obtenu au stade précédent, il a été impossible d'obtenir le produit du titre en suivant le mode opératoire décrit dans la demande WO 2008/065681.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I), de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates :



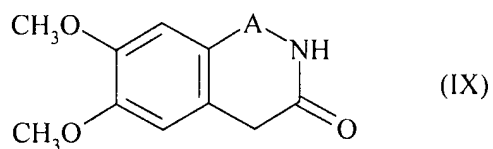
caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VIII) :



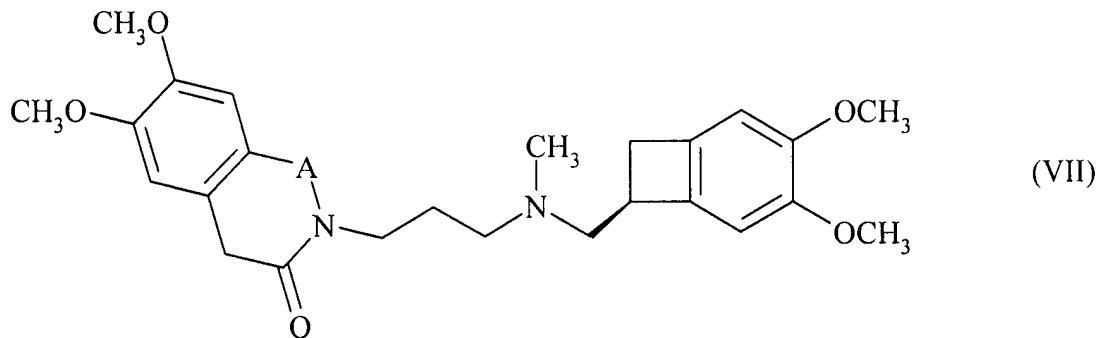
5

dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement mésylate ou un groupement tosylate,

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



- 10 dans laquelle A représente H₂C-CH₂ ou HC=CH,
 en présence d'une base,
 dans un solvant organique,
 pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment,

puis,

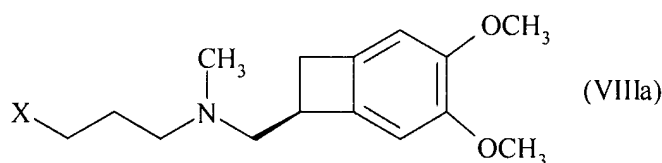
- 5 ▪ dans le cas où A représente H_2C-CH_2 , l'ivabradine de formule (I), cas particulier des composés de formule (VII) et produit de la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX), est isolée et purifiée puis peut être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, 10 glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates,

 - 15 ▪ dans le cas où A représente $CH=CH$, le composé de formule (IV), produit de la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX), est soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui est isolée et purifiée puis 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, 20 méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.
2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX) est choisie parmi l'hydrure de sodium, le *tert*-butylate de potassium, le méthanolate de sodium et l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, le carbonate de potassium et le carbonate de césium.
- 25

3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX) est le *tert*-butylate de potassium.

4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VIII) par le composé de formule (IX) est choisi parmi le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, le diméthylsulfoxyde, le *tert*-butanol, le *N,N*-diméthylformamide, le *N,N*-diméthylacétamide et la *N*-méthylpyrrolidone.

5. Composé de formule (VIIIa), cas particulier des composé de formule (VIII) :



10

dans laquelle X représente un atome de brome ou d'iode, un groupement mésylate ou un groupement tosylate.