

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 34276 B1

(51) Cl. internationale :
C07D 223/32

(43) Date de publication :
01.06.2013

(21) N° Dépôt :
35353

(22) Date de Dépôt :
07.11.2012

(30) Données de Priorité :
20.12.2011 FR 11/03933

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

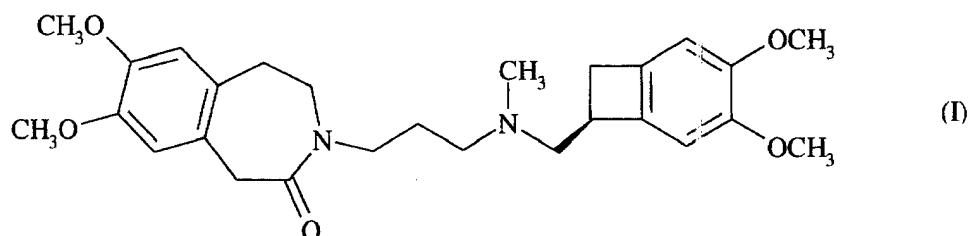
(72) Inventeur(s) :
Jean-Luc Renaud ; Nicolas PANNETIER ; Jean-Pierre LECOUBE ; Lucile VAYSSE-LUDOT ; Solenne MOULIN

(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**

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

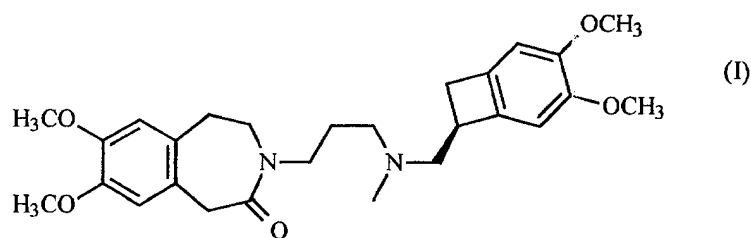
5 Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



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

Médicaments.

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-trien-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.

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. Malheureusement, la voie de synthèse de l'ivabradine décrite dans ce brevet ne conduit au produit attendu qu'avec un rendement de 1%.

Une autre voie de synthèse de l'ivabradine, basée sur une réaction d'amination réductrice, a été décrite dans le brevet européen EP 1 589 005.

20 L'amination réductrice est une voie d'accès privilégiée pour préparer des amines. Dans la mesure où elle ne requiert pas d'isoler l'imine intermédiaire formée, cette réaction de couplage entre un aldéhyde et une amine en présence d'un agent de réduction est largement

utilisée pour la synthèse de molécules d'intérêt dans le domaine pharmaceutique ou agrochimique ainsi qu'en science des matériaux.

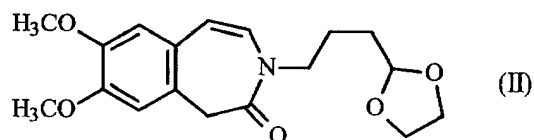
Les protocoles expérimentaux classiquement mis en œuvre pour réaliser une amination réductrice sont :

- 5
- soit l'utilisation de quantités stœchiométriques de donneurs d'hydrures tels que les borohydrures (NaBH_4 , NaBH_3CN ou $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$),
 - soit l'hydrogénation catalytique.

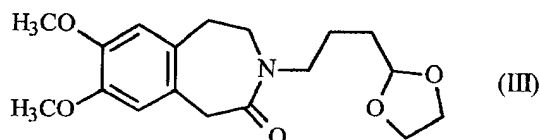
L'utilisation de donneurs d'hydrures génère de nombreux déchets et les réactifs en eux-mêmes sont toxiques.

- 10 Dans le cas de l'hydrogénation catalytique, l'agent de réduction est l'hydrogène moléculaire, ce qui présente un intérêt écologique certain. La synthèse décrite dans le brevet EP 1 589 005 suit cette deuxième voie.

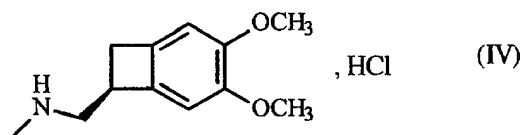
En effet, le brevet EP 1 589 005 décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



qui est soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium pour conduire au composé de formule (III) :



- 20 qui, sans être isolé, est mis en réaction, en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium, avec le composé de formule (IV) :



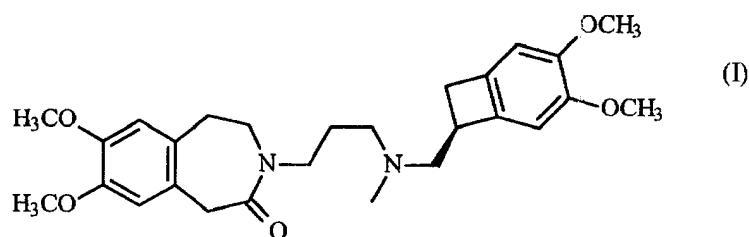
pour conduire à l'ivabradine de formule (I), sous forme de chlorhydrate.

L'inconvénient de cette voie de synthèse est d'utiliser un catalyseur au palladium.

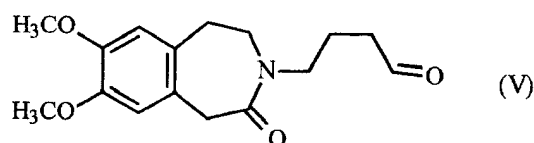
Le palladium, tout comme le rhodium, le ruthénium ou l'iridium, métaux également utilisés
 5 pour catalyser les réactions d'amination réductrice, est un métal précieux dont la disponibilité
 faible, et par conséquent le prix élevé, ainsi que la toxicité limitent l'intérêt.

La présente demande décrit une voie de synthèse de l'ivabradine qui permet de s'affranchir de
 l'utilisation d'un métal précieux.

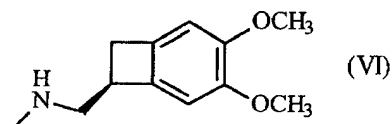
En effet, la présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule
 10 (I):



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



à une réaction d'amination réductrice par l'amine de formule (VI) :



en présence d'un catalyseur à base de fer,

en présence ou non de *N*-oxyde de triméthylamine,

sous pression de dihydrogène,

dans un solvant organique ou un mélange de solvants organiques.

- 5 Contrairement aux dérivés de métaux précieux, ceux du fer sont en général non toxiques et les sels de fer sont présents en abondance dans la nature. Ce sont des espèces métalliques non nocives pour l'environnement. La présente invention propose l'utilisation de complexes du fer qui sont en outre faciles à manipuler.

10 Les complexes de fer sont connus pour catalyser des réactions d'amination réductrice en présence d'hydrures silylés (Enthaler S. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1411-1415) mais seuls deux exemples dans la littérature décrivent une amination réductrice basée sur une hydrogénation catalytique (Bhanage B. M. et al *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 965-969 ; Beller M. et al. *Chem Asian J.* **2011**, *6*, 2240-2245).

15 Les conditions opératoires décrites par Bhanage requièrent la présence d'un complexe hydrosoluble composé d'un sel de fer(II) et d'EDTA dans un milieu porté à haute température et haute pression d'hydrogène.

L'application des conditions opératoires décrites dans cette publication à la préparation de l'ivabradine n'a pas permis d'obtenir le produit attendu.

20 Le tableau suivant récapitule les essais effectués dans un autoclave de 20 mL en présence de 4mL d'eau dégazée, sous 30 bars d'hydrogène pendant 18h. Les réactions ont été réalisées à l'échelle de 0,5 mmol avec un rapport aldéhyde/amine de 1/1,5 (sauf ligne 1 : aldéhyde/amine (1/1) et addition d'1% d'acide *p*-toluène sulfonique). Les quantités en % molaire sont calculées par rapport à l'aldéhyde.

NTf est l'abréviation pour trifluorométhanesulfonamide.

Table 1. Résultats des réactions d'amination réductrice catalysée par les sels de fer (II)

	Solvant	Temps (h)	Pression (bars)	Observations
1	FeSO ₄ .7 H ₂ O (2)	10	150	0% d'ivabradine - dégradation
2	FeSO ₄ .7 H ₂ O (2)	10	85	0% d'ivabradine
3	FeCl ₂ .4 H ₂ O (5)	10	85	0% d'ivabradine
4	FeBr ₂ .4H ₂ O (5)	10	85	0% d'ivabradine
5	Fe(BF ₄) ₂ .6H ₂ O (5)	10	85	0% d'ivabradine
6	Fe(NTf ₂) ₂ .6H ₂ O (5)	10	85	0% d'ivabradine

La publication de Beller décrit l'amination réductrice de divers aldéhydes par des dérivés d'aniline en présence de Fe₃(CO)₁₂ dans le toluène sous 50 bars d'hydrogène à 65°C.

- 5 L'application des conditions décrites dans cette publication à la préparation de l'ivabradine n'a pas permis d'obtenir le produit attendu.

Le tableau suivant récapitule les essais qui ont été effectués en présence de 1,7% molaire de Fe₃(CO)₁₂ dans divers solvants à 65°C sous 25 bars d'hydrogène pendant 18h.

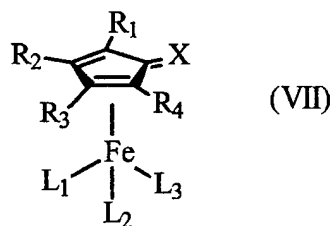
- 10 Les réactions ont été effectuées dans un autoclave de 20 mL en présence de 4mL de solvant dégazé.

Les essais ont été conduits à l'échelle de 1 mmol avec un rapport aldéhyde/amine de 1/1 avec 1% d'acide p-toluène sulfonique.

Table 2. Résultats des réactions d'amination réductrice catalysée par Fe₃(CO)₁₂

	Solvant	Observations
1	toluène	0% d'ivabradine
2	dichlorométhane	0% d'ivabradine
3	tétrahydrofurane	0% d'ivabradine
4	N-méthylpyrrolidone	0% d'ivabradine

- 15 De manière préférentielle, le catalyseur à base de fer utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) possède la formule générale suivante :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent de manière indépendante :

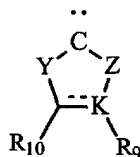
- un atome d'hydrogène, ou
 - un groupement $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, dans le quel R_5 , R_6 et R_7 , représentent de manière indépendante un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué, ou
 - un groupement aromatique ou hétéroaromatique, optionnellement substitué, ou
 - un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou
 - un groupement électroattracteur, ou
 - une amine aliphatique, aromatique, hétéroaromatique ou portant un groupement électroattracteur, ou
 - un éther aliphatique, aromatique ou hétéroaromatique,
- ou R_1 et R_2 , ou R_2 et R_3 , ou R_3 et R_4 forment deux à deux avec les atomes de carbone qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

X représente :

- un atome d'oxygène, ou
- un groupement $-\text{NH}$, ou un atome d'azote substitué par un groupement aliphatique, aromatique, hétéroaromatique ou électroattracteur, ou
- un groupement $-\text{PH}$, ou un atome de phosphore substitué par un ou plusieurs groupements aliphatiques, aromatiques ou électroattracteurs, formant préférentiellement un groupement phosphine, phosphite, phosphonite, phosphoramidite, phosphinite, phospholane ou phospholène, ou
- un atome de soufre,

- L_1 , L_2 et L_3 représentent de manière indépendante un groupement carbonyle, nitrile, isonitrile, hétéroaromatique, phosphine, phosphite, phosphonite, phosphoramidite, phosphinite, phospholane, phospholène, amine aliphatique, amine aromatique, amine hétéroaromatique,

amine portant un groupement électroattracteur, éther aliphatique, éther aromatique, éther hétéroaromatique, sulfone, sulfoxyde, sulfoximine, ou un carbone *N*-hétérocyclique possédant l'une des deux formules suivantes :

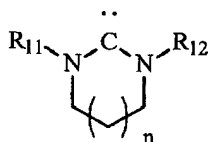


5 dans laquelle Y et Z représentent de manière indépendante un atome de soufre ou d'oxygène, ou un groupement NR₈, dans lequel R₈ représente un groupement alkyle optionnellement substitué, un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué,

K représente un atome de carbone ou d'azote,

10 R₉, R₁₀ représentent de manière indépendante un atome d'hydrogène, un groupement alkyle optionnellement substitué, un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué, un atome d'halogène, un éther aliphatique, aromatique ou hétéroaromatique, une amine aliphatique aromatique ou hétéroaromatique, ou R₉ et R₁₀ forment deux à deux avec les atomes qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

15 ou

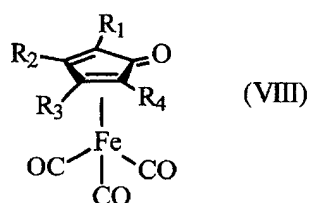


dans laquelle R₁₁ et R₁₂ représentent de manière indépendante un groupement alkyle optionnellement substitué, un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué.

20 Un groupement électroattracteur est un groupement qui attire les électrons plus que ne le ferait un atome d'hydrogène qui occuperait la même position dans la molécule.

Parmi les groupements électroattracteurs on peut citer à titre non limitatif les groupements suivants : ester, acide, nitrile, aldéhyde, cétone, amide, nitro, sulfone, sulfoxyde, sulfoximine, sulfonamide ou diester phosphorique.

5 Dans un mode de réalisation de l'invention, le catalyseur à base de fer utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) a la formule générale suivante :

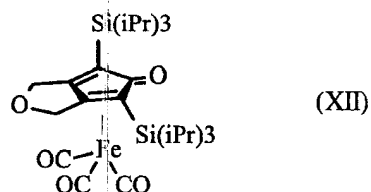
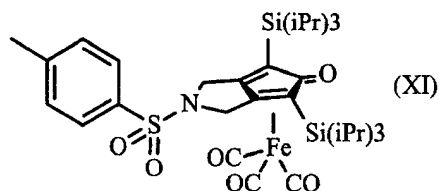
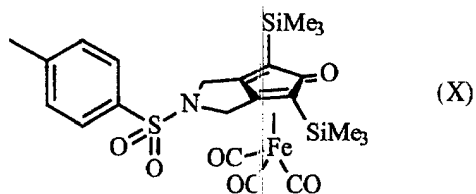
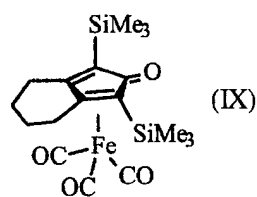


10 dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

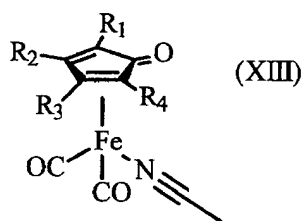
et R_1 et R_4 représentent de manière indépendante :

- soit un groupement $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, dans lequel R_5 , R_6 et R_7 , représentent de manière indépendante un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou un groupement aryle optionnellement substitué,
- 15 • soit un groupement aromatique ou hétéroaromatique, optionnellement substitué,
- soit un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué.

Le catalyseur de formule (VIII) utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est préférentiellement choisi parmi les catalyseurs suivants :



Dans un autre mode de réalisation de l'invention, le catalyseur à base de fer utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) a la formule générale suivante :

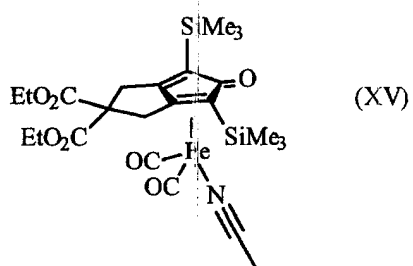
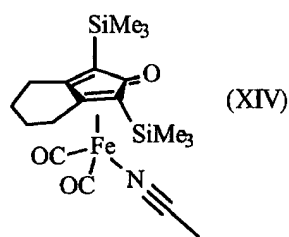


5 dans laquelle R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

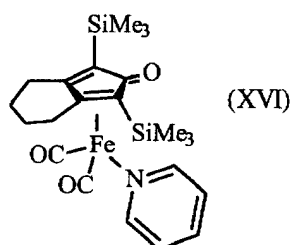
et R₁ et R₄ représentent de manière indépendante :

- 10
- soit un groupement -SiR₅R₆R₇, dans lequel R₅, R₆ et R₇, représentent de manière indépendante un groupement (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué,
 - soit un groupement aromatique ou hétéroaromatique, optionnellement substitué,
- 15
- soit un groupement (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué.

Le catalyseur de formule (XIII) utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est préférentiellement choisi parmi les catalyseurs suivants :

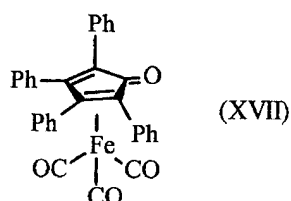


Dans un autre mode de réalisation de l'invention, le catalyseur à base de fer utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) a la formule suivante :



5

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, le catalyseur à base de fer utilisé dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) a la formule suivante :



- 10 La quantité de catalyseur engagée dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est comprise entre 1% et 10% molaire par rapport à l'aldéhyde.

La quantité de *N*-oxyde de triméthylamine engagée dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est comprise entre 0 et 3 équivalents

par rapport au catalyseur, plus préférentiellement entre 0,5 et 1,5 équivalent par rapport au catalyseur.

La pression de dihydrogène lors de la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 1 et 20 bars, plus
5 préférentiellement entre 1 et 10 bars, encore plus préférentiellement entre 1 et 5 bars.

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif les alcools, préférentiellement l'éthanol, l'isopropanol, le trifluoroéthanol, le tert-butanol ou le méthanol, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile et le dioxane.

10 Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est l'éthanol.

La température de la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (V) et le composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 25 et 100°C, plus préférentiellement entre 50 et 100°C, encore plus préférentiellement entre 80 et 100 °C.

15 Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice 70-230 mesh.

Les spectres RMN ¹H sont enregistrés à 400 MHz.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (référence interne TMS).

20 Les abréviations suivantes ont été utilisées pour qualifier les pics : singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m).

Les catalyseurs utilisés dans le procédé de l'invention peuvent être préparés suivant les méthodes décrites dans les publications suivantes : *Synlett* **1992**, pp1002-1004, *Synlett* **1993**, pp924-926 et *Advanced Synthesis and Catalysis* **2012**, 354 (4), pp597-601.

Procédure générale A de préparation 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

Dans un autoclave propre et sec en acier inoxydable, on introduit sous atmosphère d'argon 1 mmol de [(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine et 1 mmol de 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)propanal. Le mélange est dégazé par trois cycles vide/argon et 2 mL d'éthanol distillé et dégazé sont ajoutés. La solution est agitée une heure à 85°C.

Un mélange de 5% molaire de complexe de fer et 5% molaire de N-oxyde de triméthylamine dans 1 mL d'éthanol est préparé pendant 30 minutes dans un tube de Schlenk sous atmosphère d'argon puis introduit dans l'autoclave.

L'autoclave est ensuite mis sous pression d'hydrogène (5 bars) et le milieu réactionnel est agité 16 heures à 85°C puis l'autoclave est ramené à température ambiante et décompressé.

Le milieu réactionnel est filtré sur alumine neutre désactivée (3% d'eau) en utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant.

Le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle (95/5) avec 0,5% de triéthylamine) pour obtenir le produit attendu.

Procédure générale B de préparation 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

Dans un autoclave propre et sec en acier inoxydable, on introduit sous atmosphère d'argon 1 mmol de [(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine et 1 mmol de 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydro-3H-3-benzazépin-3-yl)propanal. Le mélange est dégazé par trois cycles vide/argon et 3 mL d'éthanol distillé et dégazé sont ajoutés. La solution est agitée une heure à 85°C. Le complexe de fer (5mol%) est ajouté sous argon. L'autoclave est ensuite mis sous pression d'hydrogène (5 bars) et le milieu réactionnel est agité 16 heures à 85°C puis l'autoclave est ramené à température ambiante et décompressé.

Le milieu réactionnel est filtré sur alumine neutre désactivée (3% d'eau) en utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant.

Le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle (95/5) avec 0,5% de triéthylamine) pour obtenir le produit attendu.

5 **EXEMPLE 1**

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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale A en présence du catalyseur au fer de formule (IX).

Rendement = 61%

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 6,67 et 6,64 (2s, 2H) ; 6,55 et 6,50 (2s, 2H) ; 3,79 et 3,78 (2s, 12H) ; 3,76 (s, 2H) ; 3,67 (m, 2H) ; 3,45 (m, 3H) ; 3,17 (dd, 1H) ; 2,99 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,50 (dd, 1H) ; 2,37 (t, 2H) ; 2,26 (s, 3H) ; 1,72 (q, 2H).

EXEMPLE 2

- 15 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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale A en présence du catalyseur au fer de formule (X).

Rendement = 63%

EXEMPLE 3

- 20 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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale A en présence du catalyseur au fer de formule (XI).

Rendement = 79%

EXEMPLE 4

- 25 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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale A en présence du catalyseur au fer de formule (XII).

Rendement = 68%

EXEMPLE 5

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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale B en présence du catalyseur au fer de formule (XIV).

5 Rendement = 68%

EXEMPLE 6

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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale B en présence du catalyseur au fer de formule (XV).

10 Rendement = 68%

EXEMPLE 7

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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale B en présence du catalyseur au fer de formule (XVI).

15 Rendement = 59%

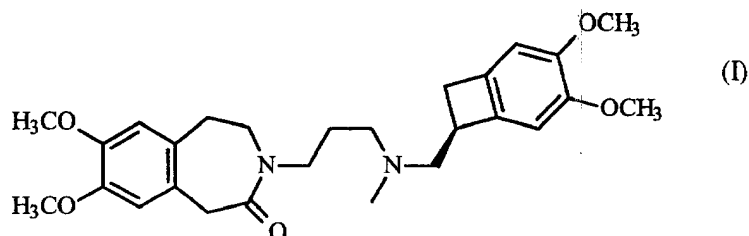
EXEMPLE 8

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-2*H*-3-benzazépin-2-one est préparée selon la procédure générale B en présence du catalyseur au fer de formule (XVII).

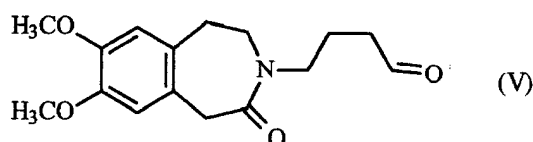
20 Rendement = 48%

REVENDICATIONS

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

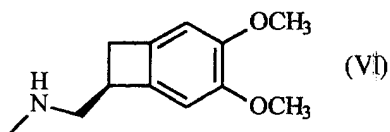


caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) :



5

à une réaction d'amination réductrice par l'amine de formule (VI) :



en présence d'un catalyseur à base de fer,

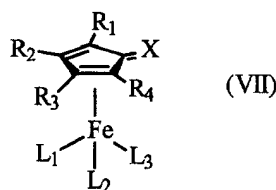
en présence ou non de *N*-oxyde de triméthylamine,

10 sous une pression de dihydrogène comprise entre 1 et 20 bars.

dans un solvant organique ou un mélange de solvants organiques,

à une température comprise entre 25 et 100°C.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer possède la formule générale suivante :



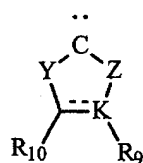
dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent de manière indépendante :

- un atome d'hydrogène, ou
 - un groupement -SiR₅R₆R₇, dans le quel R₅, R₆ et R₇, représentent de manière indépendante un groupement (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué, ou
 - un groupement aromatique ou hétéroaromatique, optionnellement substitué, ou
 - un groupement (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou
 - un groupement électroattracteur, ou
 - une amine aliphatique, aromatique, hétéroaromatique ou portant un groupement électroattracteur, ou
 - un éther aliphatique ou aromatique, hétéroaromatique,
- ou R₁ et R₂, ou R₂ et R₃, ou R₃ et R₄ forment deux à deux avec les atomes de carbone qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

X représente :

- un atome d'oxygène, ou
- un groupement -NH, ou un atome d'azote substitué par un groupement aliphatique, aromatique, hétéroaromatique ou électroattracteur, ou
- un groupement -PH, ou un atome de phosphore substitué par un ou plusieurs groupements aliphatiques, aromatiques ou électroattracteurs, ou
- un atome de soufre,

L₁, L₂ et L₃ représentent de manière indépendante un groupement carbonyle, nitrile, isonitrile, hétéroaromatique, phosphine, phosphite, phosphonite, phosphoramidite, phosphinite, phospholane, phospholène, amine aliphatique, amine aromatique, amine hétéroaromatique, amine portant un groupement électroattracteur, éther aliphatique, éther aromatique, éther hétéroaromatique, sulfone, sulfoxyde, sulfoximine, ou un carbène N-hétérocyclique possédant l'une des deux formules suivantes :



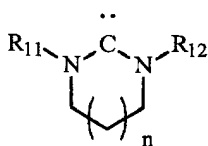
dans laquelle Y et Z représentent de manière indépendante un atome de soufre ou d'oxygène, ou un groupement NR₈, dans lequel R₈ représente un groupement alkyle optionnellement substitué, un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué,

5 K représente un atome de carbone ou d'azote,

R₉, R₁₀ représentent de manière indépendante un atome d'hydrogène, un groupement alkyle optionnellement substitué, un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué, un atome d'halogène, un éther aliphatique, aromatique ou hétéroaromatique, une amine aliphatique aromatique ou hétéroaromatique,

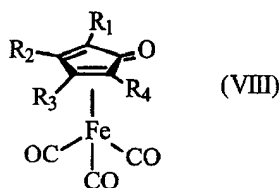
10 ou R₉ et R₁₀ forment deux à deux avec les atomes qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

ou



15 dans laquelle R₁₁ et R₁₂ représentent de manière indépendante un groupement alkyle optionnellement substitué, un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer possède la formule générale suivante :

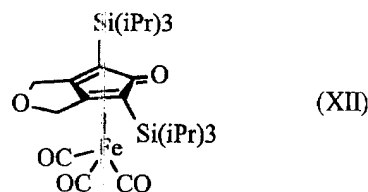
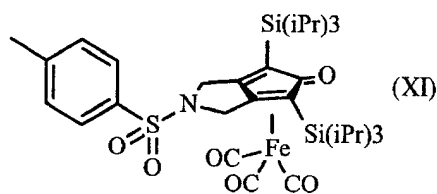
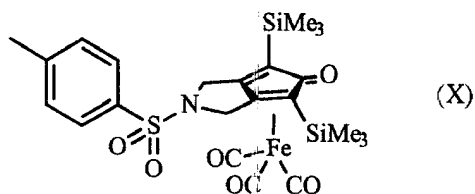
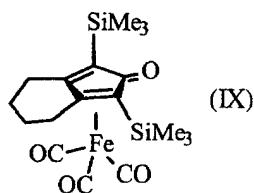


dans laquelle R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

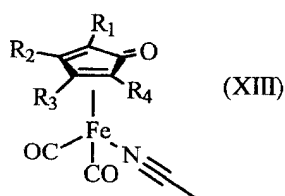
5 et R₁ et R₄ représentent de manière indépendante :

- soit un groupement -SiR₅R₆R₇, dans lequel R₅, R₆ et R₇ représentent de manière indépendante un groupement (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou un groupement aryle optionnellement substitué,
- soit un groupement aromatique ou hétéroaromatique, optionnellement substitué,
- 10 • soit un groupement (C₁-C₆)alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer est choisi parmi :



5. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer possède la formule générale suivante :

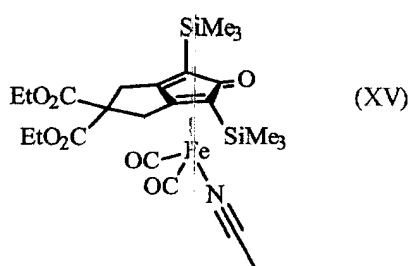
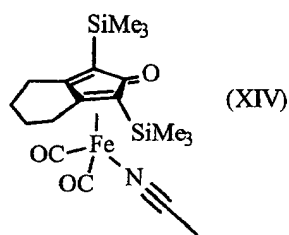


dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un carbocycle ou un hétérocycle possédant 3 à 7 chaînons,

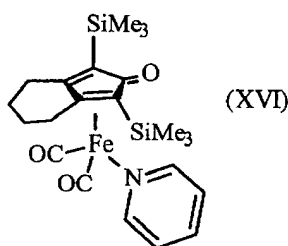
et R_1 et R_4 représentent de manière indépendante :

- 5
- soit un groupement $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, dans lequel R_5 , R_6 et R_7 représentent de manière indépendante un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué, ou un groupement aromatique ou hétéroaromatique optionnellement substitué,
 - soit un groupement aromatique ou hétéroaromatique, optionnellement substitué,
- 10
- soit un groupement $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle linéaire ou ramifié, optionnellement substitué.

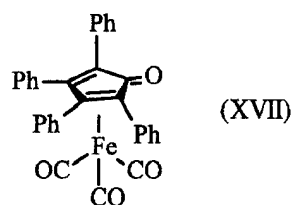
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer est choisi parmi :



7. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer a la
15 formule suivante :



8. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le catalyseur à base de fer a la
20 formule suivante :



9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la quantité de catalyseur engagée dans la réaction d'amination réductrice est comprise entre 1% et 10% molaire par rapport à l'aldéhyde.
- 5 10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la quantité de *N*-oxyde de triméthylamine engagée dans la réaction d'amination réductrice est comprise entre 0 et 3 équivalents par rapport au catalyseur.
11. Procédé de synthèse selon la revendication 10, caractérisé en ce que la quantité de *N*-oxyde de triméthylamine engagée dans la réaction d'amination réductrice est comprise
10 entre 0,5 et 1,5 équivalent par rapport au catalyseur.
12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la pression de dihydrogène lors de la réaction d'amination réductrice est comprise entre 1 et 10 bars.
13. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce
15 que le solvant de la réaction d'amination réductrice est un alcool.
14. Procédé de synthèse selon la revendication 13, caractérisé en ce que le solvant de la réaction d'amination réductrice est l'éthanol.
15. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la température de la réaction d'amination réductrice est comprise entre 50 et 100°C.