

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 34880 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00**

(43) Date de publication :
01.02.2014

(21) N° Dépôt :
36094

(22) Date de Dépôt :
08.07.2013

(30) Données de Priorité :
17.07.2012 FR 12/56913

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

(72) Inventeur(s) :
SANDRINE PEDRAGOSA MOREAU ; François LEFOULON ; Francisco MORIS VARAS ; Javier GONZALEZ SABIN

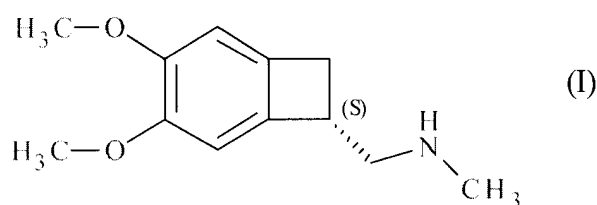
(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **PROCEDE DE SYNTHÈSE ENZYMATIQUE DE LA (7S)-1-(3,4-DIMETHOXY BICYCLO[4.2.0] OCTA-1,3,5-TRIÈNE 7-YL) N-METHYL METHANAMINE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS**

(57) Abrégé : **PROCEDE DE SYNTHÈSE ENZYMATIQUE DE LA (7S)-1-(3,4-DIMETHOXY BICYCLO[4.2.0]OCTA-1,3,5-TRIÈNE 7-YL) N-METHYL METHANAMINE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE ENZYMATIQUE DU COMPOSÉ DE FORMULE (I), LA (7S)-1-(3,4-DIMÉTHOXY BICYCLO[4.2.0] OCTA-1,3,5-TRIÈNE 7-YL) N-MÉTHYL MÉTHANAMINE : APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION À UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE.**

ABREGE**PROCEDE DE SYNTHÈSE ENZYMATIQUE DE LA (7S)-1-(3,4-DIMETHOXY
BICYCLO[4.2.0]OCTA-1,3,5-TRIÈNE 7-YL) N-METHYL METHANAMINE, ET
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS**

- 5 Procédé de synthèse enzymatique du composé de formule (I), la (7S)-1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) N-méthyl méthanamine :

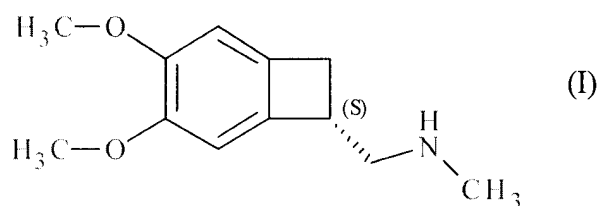


Application à la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

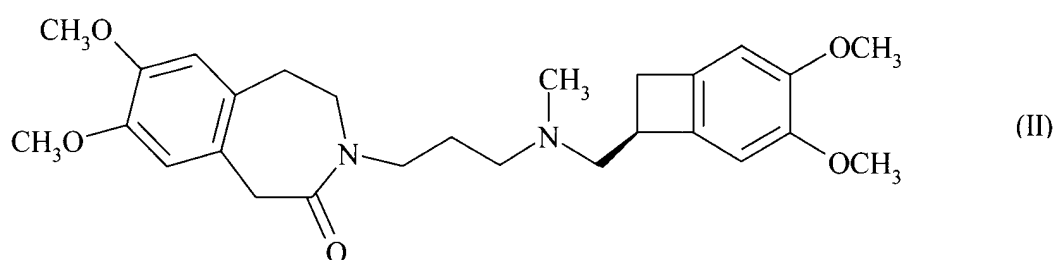
01 FEB 2014

01 FEB 2014 - 1 -

La présente invention concerne un procédé de synthèse enzymatique du composé de formule (I), la (7S)-1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) N-méthyl méthanamine :



ainsi que son application à la synthèse de l'ivabradine de formule (II) :



5

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

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
 10 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
 15 rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

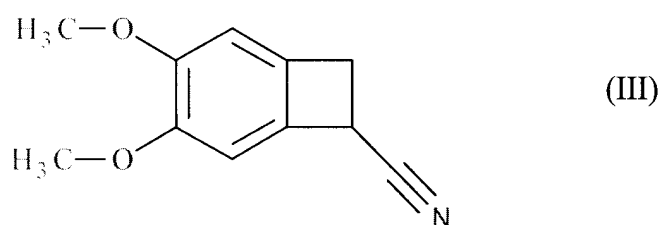
La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un
 acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été
 décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

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

Le composé de formule (I) est un intermédiaire-clé dans la synthèse de l'ivabradine et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

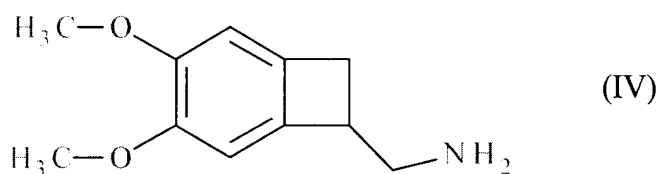
5 L'art antérieur divulgue plusieurs méthodes d'obtention du composé de formule (I).

Le brevet EP 0 534 859 décrit la synthèse du composé de formule (I) par réduction du nitrile racémique de formule (III) :

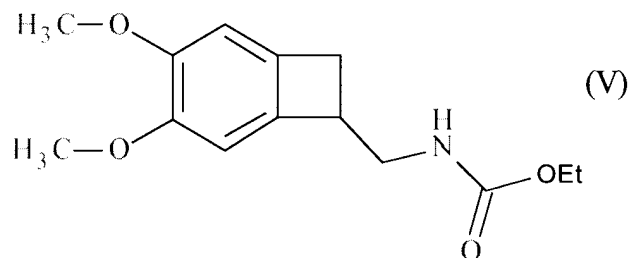


par BH_3 dans le tétrahydrofurane,

10 suivie de l'addition d'acide chlorhydrique, pour conduire au chlorhydrate de l'amine racémique de formule (IV) :

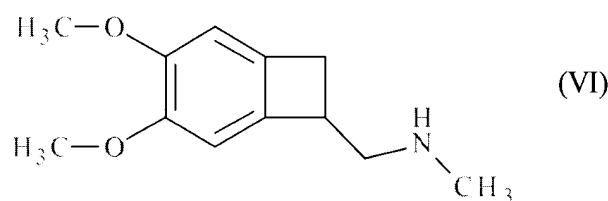


qui est mis en réaction avec du chloroformiate d'éthyle pour conduire au carbamate de formule (V) :



15

dont la réduction par $LiAlH_4$ conduit à l'amine méthylée racémique de formule (VI) :



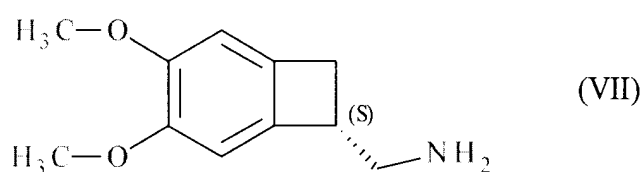
dont le dédoublement à l'aide d'acide camphosulfonique conduit au composé de formule (I).

Cette méthode a l'inconvénient de ne conduire au composé de formule (I) qu'avec un rendement très faible de 2 à 3% à partir du nitrile racémique de formule (III).

- 5 Ce rendement très faible est dû au faible rendement (4 à 5%) de l'étape de dédoublement de l'amine secondaire de formule (VI).

Le brevet EP 1 598 333 décrit l'obtention du composé de formule (I) par salification de l'amine primaire racémique de formule (IV) par l'acide N-acétyl-L-glutamique, suivie d'une

- 10 recrystallisation puis retour base, pour conduire à l'amine primaire optiquement active de formule (VII) :

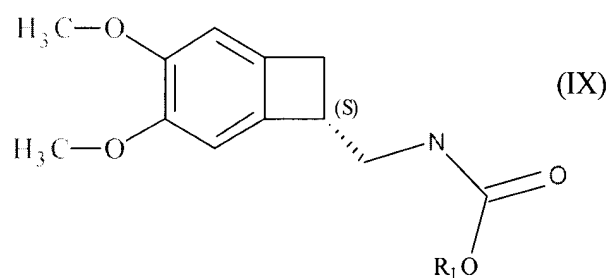


qui est ensuite méthylée par la même séquence réactionnelle que précédemment (transformation en carbamate, puis réduction).

- 15 Cette méthode conduit à la méthanamine de formule (I) en 4 étapes avec un rendement d'environ 30% à partir de l'amine primaire racémique de formule (IV).

Le problème de la présente invention était d'accéder au composé de formule (I) en réduisant le nombre d'étapes à partir de l'amine primaire racémique de formule (IV), tout en conservant un bon rendement global.

- 20 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du carbamate de formule (IX) :



où R_1 représente un groupement alkyle C_1 - C_6 linéaire ou ramifié, allyle ou benzyle,

par acylation enzymatique énantiosélective de l'amine racémique de formule (IV) à l'aide d'une lipase (EC 3.1.1.3 dans la classification internationale des enzymes),

- 5 par un carbonate de formule $R_1O-(CO)-OR_1$ où R_1 est tel que défini précédemment, en quantité allant de 1 à 15 équivalents molaires par rapport à l'amine de formule (IV), dans un solvant organique, aqueux, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvants organique et aqueux,
- à une concentration de 5 à 500 g/L de composé de formule (IV) par litre de solvant ou
- 10 mélange de solvants,
- à un ratio E/S de 10/1 à 1/100, préférentiellement de 1/1 à 1/10,
- à une température de 25°C à 40°C.

Le carbamate de formule (IX) obtenu selon le procédé de la présente invention a préférentiellement une pureté énantiomérique supérieure à 85%, soit un excès énantiomérique

15 supérieur à 70%.

Parmi les lipases utilisables dans le procédé d'estérification enzymatique selon la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les lipases de *Pseudomonas fluorescens*, de *Pseudomonas cepacia*, de *Pancreas porcine*, et les lipases PS 'Amano' SD (*Burkholderia cepacia*) et IM (immobilisée sur Diatomite).

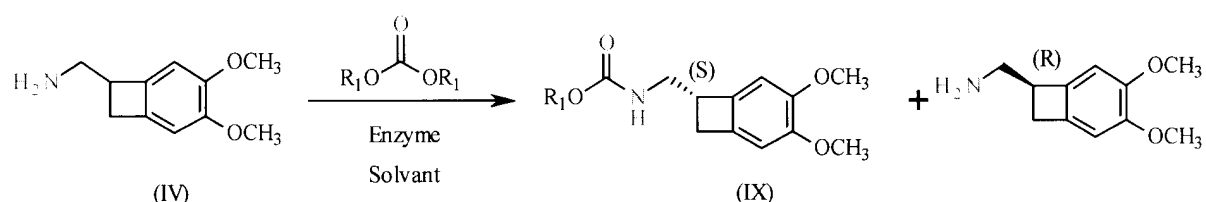
20 Les lipases préférées selon l'invention sont les lipases de *Pseudomonas cepacia* et PS 'Amano' IM.

Les carbonates $R_1O-(CO)-OR_1$ préférés sont ceux pour lesquels R_1 représente un groupement allyle, éthyle ou benzyle.

Parmi les solvants organiques utilisables pour la réaction d'acylation enzymatique selon la présente invention, on peut citer à titre non limitatif l'acétate d'éthyle, le TBME, le THF, le 2-Me THF, le toluène, le 1,4-dioxane, le *tert*-amyl alcool, le CPME et l'acétonitrile.

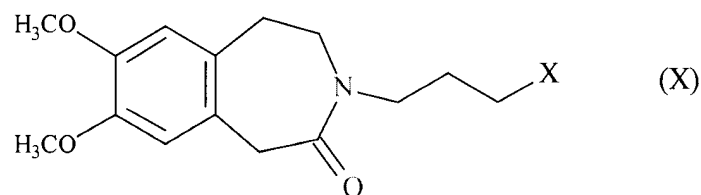
Les solvants préférés sont le TBME, le THF, le 2-Me THF et le 1,4-dioxane, seuls ou en mélange avec un tampon à pH=7.

Le schéma de l'acylation enzymatique selon l'invention est le suivant :

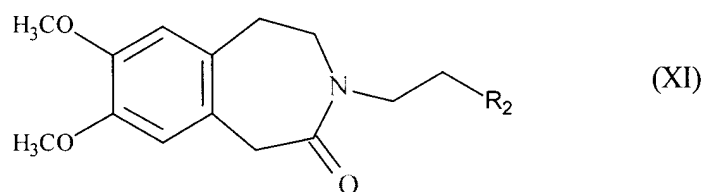


Le carbamate de formule (IX) est ensuite isolé du milieu réactionnel, puis il est réduit à l'aide d'un hydrure d'aluminium tel que l'hydrure de lithium aluminium LiAlH₄ ou l'hydrure de bis (2-méthoxy-éthoxy) sodium aluminium (RedAl), pour conduire à l'amine méthylée de formule (I).

Celle-ci est ensuite couplée, soit avec un composé de formule (X) :



où X représente un atome d'halogène, préférentiellement un atome d'iode, soit soumis à une réaction d'amination réductrice avec un composé de formule (XI) en présence d'un agent réducteur :



où R_2 représente un groupement choisi parmi CHO et CHR_3R_4 ,

où R_3 et R_4 représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

- 5 pour conduire à l'ivabradine, qui est ensuite transformée en un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Le composé de formule (I) peut être également engagé dans la réaction d'amination réductrice sous la forme de son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, préférentiellement son chlorhydrate. Dans ce cas, l'ivabradine est obtenue directement sous la
10 forme de chlorhydrate.

Définitions

Par composé racémique, on entend composé sous la forme d'un mélange de deux énantiomères dans un rapport de 55:45 à 45:55.

Par acylation énantiosélective d'une amine sous la forme d'un mélange de deux énantiomères,
15 on entend acylation préférentielle de l'un des énantiomères du mélange.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique.

20 Parmi les agents réducteurs utilisables pour la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (I) et le composé de formule (XI), on peut citer à titre non limitatif les composés donneurs d'hydrure tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium ou un de leurs dérivés, notamment
25 sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

L'agent réducteur préféré pour la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (I) et le composé de formule (XI) est le dihydrogène catalysé par le palladium sur charbon.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Abréviations

5	CPME	CycloPentyl Méthyl Ether
	DEA	DiEthylAmine
	E	Coefficient d'énantiosélectivité
	E/S	ratio Enzyme/Substrat exprimé en g/g
	ee	excès énantiomérique
10	éq	équivalent molaire
	HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie en phase liquide à haute performance)
	RedAl	Hydruire de bis (2-méthoxy-éthoxy) sodium Aluminium
	RMN	(Spectroscopie) Résonance Magnétique Nucléaire
15	TBME	<i>Tert</i> -Butyl Méthyl Ether
	THF	TétraHydroFurane
	2-Me THF	2- Méthyl TétraHydroFurane
	tr/min	tours/min

EXEMPLE 1 : $\{[(7S)\text{-}3,4\text{-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5\text{-triène-7-yl]méthyl}\}$
carbamate d'éthyle

5 mg de 1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) méthanamine et 12.6 mg (10 éq) de diéthylcarbonate sont solubilisés dans le 2-Me THF.

- 5 5 mg de lipase II de *Pseudomonas cepacia* (PS-CII Amano) sont alors ajoutés au milieu (ratio E/S 1/1). Le milieu réactionnel est maintenu à 30°C, sous agitation 250 tr/min rotative pendant 24h à 96h.

La réaction est contrôlée par HPLC sur phase chirale dans des conditions permettant de déterminer à la fois les excès énantiomériques du carbamate et de l'amine :

- 10 *Conditions phase chirale :* colonne Chiralpak® IC 250*4.6
 50% éthanol absolu+0.1%DEA + 50%heptane+0.1%DEA
 1ml.min 25°C 288nm

Concentration	t	Conversion c (%)	Ee (%) amine (R)	Ee (%) carbamate (S)	E
10 g/L	24h	38	57.7	92.3	45
20 g/L	96h	51	93.2	88.8	58
50 g/L	96h	57	99.9	76.1	69

EXEMPLE 2 : $\{[(7S)\text{-}3,4\text{-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5\text{-triène-7-yl]méthyl}\}$
carbamate d'éthyle

15

0.5 g de 1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) méthanamine sont solubilisés dans 50 mL de 2 Me-THF puis on ajoute le carbonate de diéthyle (1.5mL, 12 éq). 0.5g (ratio E/S 1/1) de lipase II de *Pseudomonas cepacia* (PS-CII Amano) sont ajoutés au milieu qui est maintenu à 30°C pendant 48h sous agitation 220 tr/min.

- 20 Après 48h le milieu réactionnel est filtré pour éliminer l'enzyme puis évaporé. Le carbamate de configuration S est obtenu après séparation sur colonne de SiO₂ élution cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 80/20 et enfin 50/50 pour récupérer l'amine plus polaire.

On obtient alors le carbamate d'éthyle de configuration *S* (224 mg) avec un rendement de 32.5 % par rapport à l'amine de départ (65% par rapport à la quantité attendue de carbamate) et une pureté énantiomérique de 90%.

La réaction est contrôlée par HPLC sur phase chirale dans des conditions permettant de déterminer à la fois les excès énantiomériques du carbamate et de l'amine :

*Conditions phase chirale : colonne Chiralpak® IC 250*4.6
50% éthanol absolu+0.1%DEA + 50%heptane+0.1%DEA
1ml.min 25°C 288nm*

Temps (h)	Conversion (%)	Ee (carbamate)(%)	Ee (amine) (%)	E
24	34	88	45	23
48	53	81	93	35

10 **EXEMPLE 3** : **{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-yl]méthyl}**
carbamate d'allyle

0.87 g de 1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) méthanamine sont solubilisés dans 100 mL de 2 Me-THF puis on ajoute le carbonate de diallyle (1.5mL, ~2éq). 0.5g (ratio E/S 1/1) de lipase II de *Pseudomonas cepacia* (PS-CII Amano) sont ajoutés au milieu qui est maintenu à 30° pendant 42h sous agitation à 220 tr/min.

Le milieu réactionnel est ensuite filtré pour éliminer l'enzyme puis évaporé. Le carbamate d'allyle est obtenu après séparation sur colonne de SiO₂ élution cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 80/20 et enfin 50/50 pour récupérer l'amine plus polaire.

On obtient alors le carbamate d'allyle de configuration *S* (440 mg) avec un rendement de 35% par rapport à l'amine de départ (70% par rapport à la quantité attendue de carbamate) et une pureté énantiomérique de 88%.

Temps (h)	Conversion (%)	Ee (carbamate)(%)	Ee (amine) (%)	E
42	50	89	82	26

Le milieu réactionnel est analysé par HPLC en phase inverse et l'énantiosélectivité (*ee*) du carbamate et de l'amine sont contrôlées par HPLC en phase chirale selon les méthodes décrites ci-dessous :

*Conditions phase inverse : colonne Phenomenex® LUNA HST 50*3 C18(2) 2.5µm*

0% à 100% de B en 8min 0.8ml.min 40°C
 A (1000 eau+25 ACN+1 ATFA)
 B (1000 ACN+25 eau+1 ATFA)

5 Conditions phase chirale : colonne Chiralpak® IC 250*4.6
 50% isopropanol+0.1%AE + 50%heptane+0.1%AE
 1ml.min 30°C 288nm

**EXEMPLE 4 : {[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-yl]méthyl}
 carbamate de benzyle**

10 0.5 g de 1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) méthanimine sont solubilisés dans 50 mL de 2 Me-THF puis on ajoute le carbonate de dibenzyle (4.5g, 7 éq)). 0.5g (ratio E/S 1/1) de lipase II de *Pseudomonas cepacia* (PS-C II Amano) sont ajoutés au milieu qui est maintenu à 30° sous agitation à 220 tr/min.

15 Après 24h, le milieu réactionnel est filtré pour éliminer l'enzyme puis évaporé. Le carbamate de configuration *S* est obtenu après séparation sur colonne de SiO₂ élution cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 80/20 et enfin 50/50 pour récupérer l'amine plus polaire.

On obtient alors le carbamate de benzyle de configuration *S* (0.26 g) avec un rendement de 30% par rapport à l'amine de départ (60% par rapport à la quantité attendue de carbamate) et une pureté énantiomérique de 95%.

20 Le milieu réactionnel est analysé par HPLC en phase inverse et l'énantiosélectivité (*ee*) du carbamate et de l'amine sont contrôlées par HPLC en phase chirale selon les méthodes décrites ci-dessous :

25 Conditions phase inverse : colonne Phenomenex® LUNA HST 50*3 C18(2) 2.5µm
 0% à 100% de B en 8min 0.8ml.min 40°C
 A (1000 eau+25 ACN+1 ATFA)
 B (1000 ACN+25 eau+1 ATFA)

Conditions phase chirale : colonne Chiralpak® IC 250*4.6
 50% isopropanol+0.1%DEA + 50%heptane+0.1%DEA
 1ml.min 25°C 288nm

Temps (h)	Conversion (%)	Ee (carbamate)(%)	Ee (amine) (%)	E
24	58	90	87	12

30

EXEMPLE 5 : (7S)-3,4-Diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthyl-méthanamine

Dans un réacteur, charger sous azote l'hydruure de lithium et d'aluminium (1,41 kg), et du tétrahydrofurane (32,5 l), puis couler à 20°C une solution de {(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-yl]méthyl}carbamate d'éthyle (5 kg) dans le tétrahydrofurane (50 l). Chauffer au reflux pendant 1 heure, puis refroidir à une température inférieure à 15°C pour hydrolyser le mélange réactionnel par de l'eau (1 l), une solution aqueuse 5 N d'hydroxyde de sodium (1 l), puis de l'eau (1 l). Filtrer le solide obtenu. Mettre à sec la phase organique. On récupère le produit du titre sous la forme d'une huile, avec un rendement de 93%.

¹H RMN (DMSO-d₆, ppm / TMS) = 2.60 (m; 3H); 2.85 (m; 1H); 3.15 (m; 1H); 3.25 (dd; 1H); 3.30 (m; 1H); 3.62 (m; 1H); 3.70 (s; 6H); 6.82 (s; 1H); 6.89 (s; 1H); 8.48 (sl; 1H).

EXEMPLE 6 : (7S)-3,4-Diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthyl-méthanamine, chlorhydrate

Dans un réacteur, charger la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthyl-méthanamine (5 kg), l'acétate d'éthyle (40 l) et l'éthanol (10 l). Agiter à 20°C pendant 30 mn, puis additionner par la vanne de fond du réacteur ou par un tube plongeant de l'acide chlorhydrique gazeux (1,012 kg). La suspension obtenue est agitée à 15-20°C pendant 1h, puis filtrée ou essorée. Le précipité est lavé par un mélange acétate d'éthyle/ éthanol 4/1 (2 x 5 l), puis séché, pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92%.

EXEMPLE 7 : Chlorhydrate de l'ivabradine

Dans un autoclave, charger 5.5 kg de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one, 27.5 l d'éthanol et 550 g de palladium sur charbon.

Purger à l'azote puis à l'hydrogène, chauffer à 55°C, puis hydrogéner à cette température sous
5 une pression de 5 bars jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Ramener ensuite à température ambiante, puis décompresser l'autoclave.

Ajouter ensuite 4 kg du chlorhydrate de la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine, 11 l d'éthanol, 5.5 l d'eau et 1 kg de palladium sur charbon.

Purger à l'azote puis à l'hydrogène, chauffer à 85°C, puis hydrogéner à cette température sous
10 une pression de 30 bars jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Revenir ensuite à température ambiante, purger l'autoclave, puis filtrer le mélange réactionnel, distiller les solvants puis isoler le chlorhydrate d'ivabradine par cristallisation dans un mélange toluène/1-méthyl-2-pyrrolidinone.

Le chlorhydrate d'ivabradine est ainsi obtenu avec un rendement de 85 % et une pureté
15 chimique supérieure à 99 %.

EXEMPLE 8 : Screening de lipases pour l'acylation enzymatique de la 1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) méthanamine

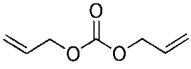
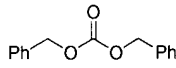
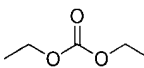
La 1-(3,4-diméthoxy bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-triène 7-yl) méthanamine racémique (5 mg; c=10 g/L) et le carbonate de formule $R_1O-(CO)-OR_1$ (10 éq) sont solubilisés dans 0.5 mL de
20 TBME.

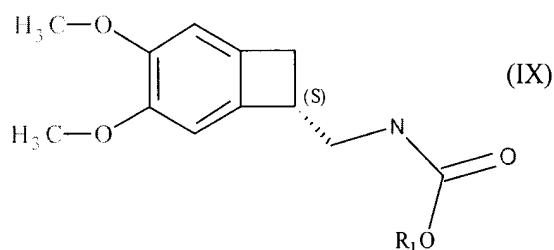
5 mg (c=10 g/L) de la lipase étudiée sont alors ajoutés au milieu (ratio E/S=1/1). Le milieu réactionnel est maintenu à 30°C, sous agitation 250 tr/min rotative pendant 24h.

Les milieux réactionnels sont analysés par HPLC en phase chirale pour le contrôle de l'énantiosélectivité selon la méthode :

25 *colonne Chiralpak® IC 20 um, 250*4.6 Acétonitrile/propan-2-ol/ DEA 90/10/0.1% ; 1.3ml.min ; 30°C 288nm*

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Lipase	Carbonate	Produit	Conversion c (%)	ee (%) Amine (R)	ee (%) Carbamate (S)	E
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipase II		IXa	59	>99.9	69.8	40
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			14	12.3	73.8	7
Lipase PS 'Amano' SD			4	3.9	83.2	11
Lipase PS 'Amano' IM			52	91.6	83.5	36
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipase II		IXb	57	97.0	73.4	26
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			5	3.9	78.2	8
Lipase PS 'Amano' IM			33	44.4	89.0	27
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipase II		IXc	16	17.7	89.6	22
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			3	2.2	66.1	5
Lipase PS 'Amano' IM			12	11.2	84.6	13



IXa : R₁ = allyle

IXb : R₁ = benzyle

IXc : R₁ = éthyle

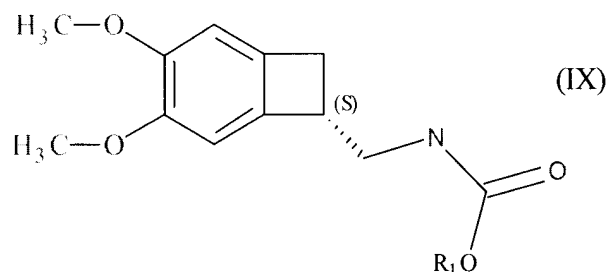
5

^a Excès énantiomérique ee (en %) = % énantiomère E2 - % énantiomère E1 / % énantiomère E2 + % énantiomère E1 (énantiomère E2 étant l'énantiomère majoritaire)

^b coefficient d'énantiosélectivité E = ln[(1-c)(1-ee(S))] / ln[(1-c)(1+ee(S))] ; c= taux de conversion = ee(amine) / [ee(carbamate) + ee(amine)]

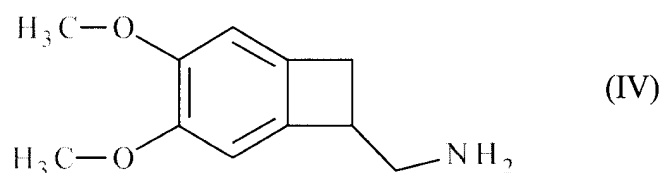
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse du composé de formule (IX):



où R₁ représente un groupement alkyle C₁-C₆ linéaire ou ramifié, allyle ou benzyle,

5 par acylation enzymatique énantiosélective de l'amine racémique de formule (IV) :



à l'aide d'une lipase (EC 3.1.1.3 dans la classification internationale des enzymes) :

par un carbonate de formule R₁O-(CO)-OR₁ où R₁ est tel que défini précédemment,

en quantité allant de 1 à 15 équivalents molaires par rapport à l'amine de formule (IV),

10 dans un solvant organique, aqueux, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvants organique et aqueux,

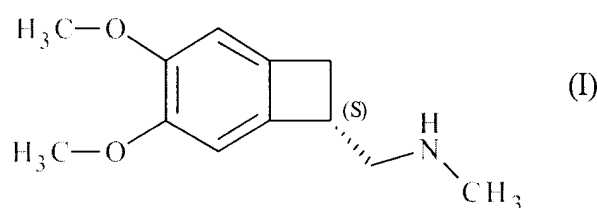
à une concentration de 5 à 500 g/L de composé de formule (IV) par litre de solvant ou mélange de solvants,

à un ratio E/S de 10/1 à 1/100, à une température de 25°C à 40°C.

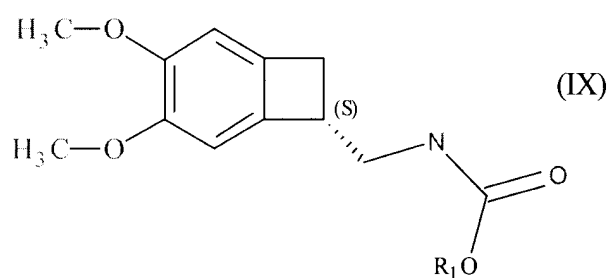
15 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, dans lequel la lipase est choisie parmi les lipases de *Pseudomonas fluorescens*, de *Pseudomonas cepacia*, de *Pancreas porcine*, et les lipases PS 'Amano' SD (*Burkholderia cepacia*) et IM (immobilisée sur Diatomite).

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, dans lequel la lipase est une lipase de *Pseudomonas cepacia* ou une lipase PS 'Amano' IM.

4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le ratio E/S est de 1/1 à 1/10.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le solvant est choisi parmi le TBME, le THF, le 2-Me THF et le 1,4-dioxane, seul ou en mélange avec un tampon à pH=7.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R₁ est un groupement éthyle, allyle ou benzyle.
7. Procédé de synthèse du composé de formule (I) :



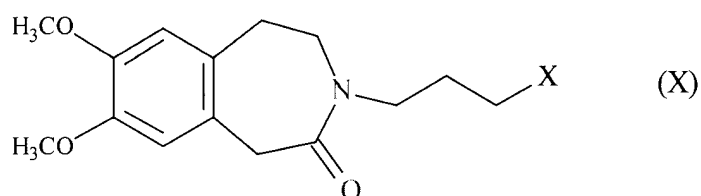
- 10 par acylation enzymatique de l'amine racémique de formule (IV) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour conduire au carbamate de formule (IX) :



où R₁ représente un groupement alkyle C₁-C₆ linéaire ou ramifié, allyle ou benzyle,

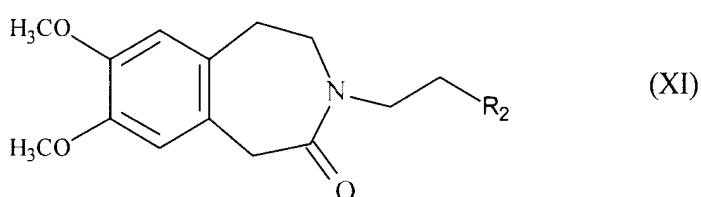
- 15 qui est ensuite réduit par un agent réducteur choisi parmi LiAlH₄ et RedAl, pour conduire au composé de formule (I).

8. Procédé de synthèse selon la revendication 7, dans lequel le composé de formule (I) est ensuite soit couplé avec un composé de formule (X) :



où X représente un atome d'halogène,

soit soumis à une réaction d'amination réductrice avec un composé de formule (XI) en présence d'un agent réducteur :



5

où R₂ représente un groupement choisi parmi CHO et CHR₃R₄,

où R₃ et R₄ représentent chacun un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

10

pour conduire à l'ivabradine, qui est ensuite transformée en un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable sous forme anhydre ou hydrate.

9. Procédé de synthèse selon la revendication 8, dans lequel X est un atome d'iode.

10. Procédé de synthèse selon la revendication 8, dans lequel le composé de formule (I) est engagé dans la réaction d'amination réductrice sous la forme de son chlorhydrate, pour
15 conduire à l'ivabradine sous la forme de chlorhydrate.

11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 8 ou 10, dans lequel la réaction d'amination réductrice avec un composé de formule (XI) est effectuée en présence de dihydrogène catalysé par le palladium sur charbon.