



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35509 B1

(51) Cl. internationale :
C07B 31/00

(43) Date de publication :
02.10.2014

(21) N° Dépôt :
36830

(22) Date de Dépôt :
13.03.2014

(30) Données de Priorité :
26.03.2013 FR 13/52741

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

(72) Inventeur(s) :
ALEXANRE LE FLOHIC

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

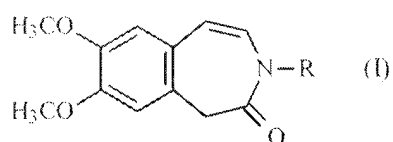
(54) Titre : **PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE LA 7,8-DIMETHOXY-1,3-DIHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE L'IVABRADINE.**

(57) Abrégé : Procédé pour la synthèse de 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one Les composés, et l'application à la synthèse de l'ivabradine invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (I): NR (I) dans laquelle R représente un groupe apara-méthoxybenzyle (PMB), ou le groupe suivant: est décrit. L'invention concerne également l'application du composé de formule (I) dans la synthèse de l'ivabradine et des sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

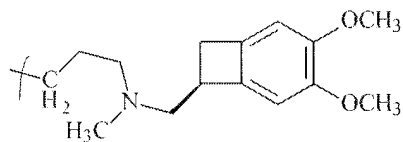
ABREGE

**PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE LA
7,8-DIMÉTHOXY-1,3-DIHYDRO-2H-3-BENZAZÉPIN-2-ONE
ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE L'IVABRADINE**

5 Procédé de synthèse du composé de formule (I):



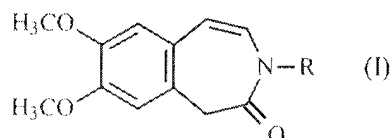
dans laquelle R représente un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) ou le groupement suivant :



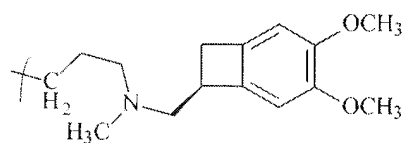
10 Application à la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

6-11-2014
35509
31-1-2014

La présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (I):



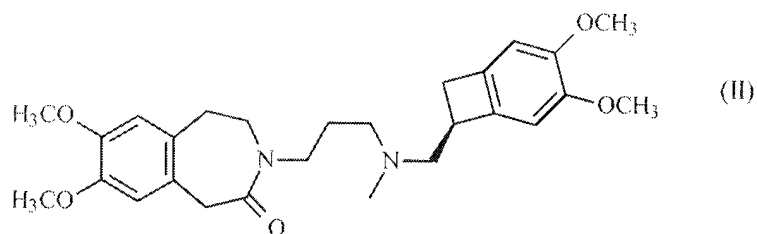
dans laquelle R représente un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) ou le groupement suivant :



5

ainsi que l'application de ce procédé de synthèse à la préparation de l'ivabradine et de l'un de ses intermédiaires clés de synthèse.

L'ivabradine de formule (II) :

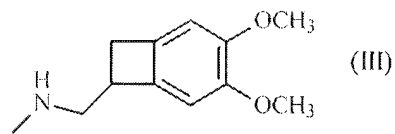


10 ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

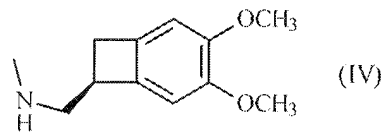
ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces
15 composés utiles dans le traitement ou la prévention 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 décrites dans le brevet européen EP 0 534 859.

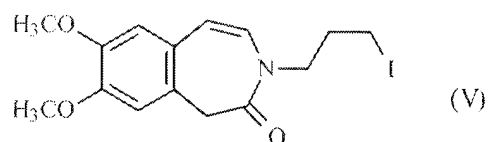
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (III) :



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

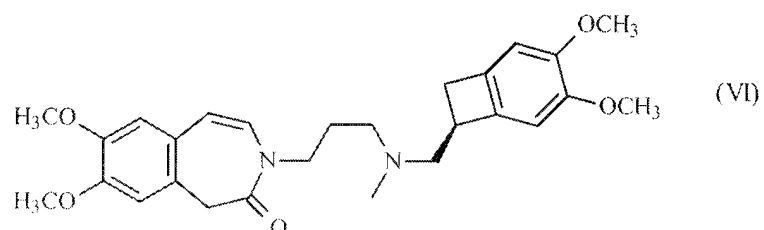


qui est mis en réaction avec le composé de formule (V) :



10

pour conduire au composé de formule (VI) :



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

L'inconvénient de la voie de synthèse décrite dans EP 0 534 859 est de ne conduire à l'ivabradine qu'avec un rendement de 1%.

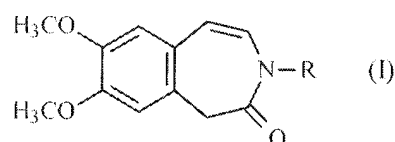
- 5 Le brevet EP 0 534 859 décrit également la préparation du composé de formule (V), intermédiaire de synthèse de l'ivabradine, à partir de la 3-(3-chloropropyl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one.

- 10 Ce brevet renvoie, pour la préparation de la 3-(3-chloropropyl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, à la publication de Reiffer M. et al. (J. Med. Chem. 1990 ; vol. 33 (5), pages 1496-1504). Cette publication décrit la synthèse de ce dérivé chloré à partir de la 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one.

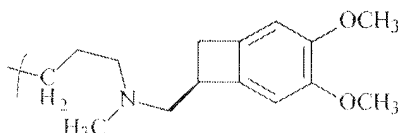
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de l'ivabradine, il est important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, présentant un bon rendement.

- 15 Il est également particulièrement intéressant d'accéder avec de bons rendements aux dérivés de 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, précurseurs de l'ivabradine.

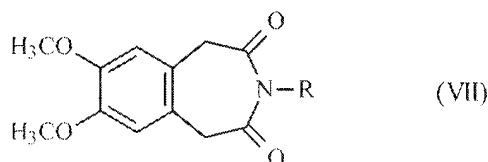
La présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (I):



- 20 dans laquelle R représente un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) ou le groupement suivant :



caractérisé en ce que le composé de formule (VII):



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

est soumis à une réaction de réduction,

5 en présence de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$,

dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (I).

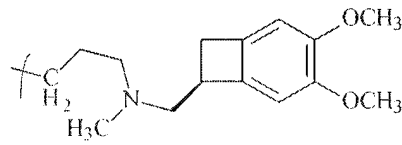
La quantité de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est comprise entre 1 et 3 équivalents.

10 Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane (THF), le méthyl-tétrahydrofurane (Me-THF), le dichlorométhane, le toluène ou le diisopropyl éther.

15 Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est le tétrahydrofurane.

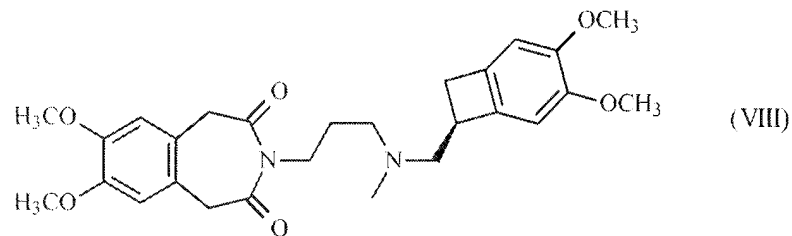
La réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est préférentiellement conduite à une température comprise entre $-100\text{ }^\circ\text{C}$ et $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Dans le cas où R représente le groupement suivant :



la présente invention concerne également un procédé de synthèse de l'ivabradine,

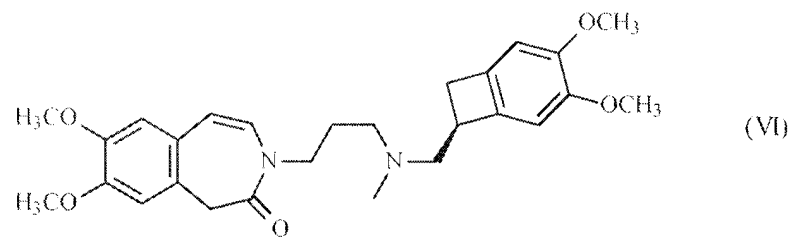
caractérisé en ce que le composé de formule (VIII), cas particulier des composés de formule (VII) :



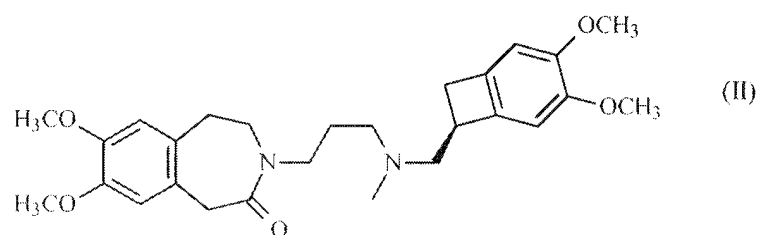
5

est soumis à une réaction de réduction selon le procédé décrit plus haut,

pour conduire au composé de formule (VI), cas particulier des composés de formule (I) :

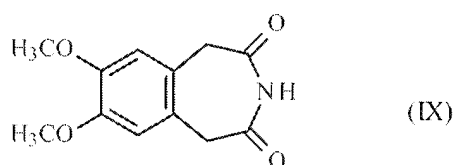


10 puis le composé de formule (VI) subit une hydrogénation catalytique pour conduire à l'ivabradine de formule (II) :

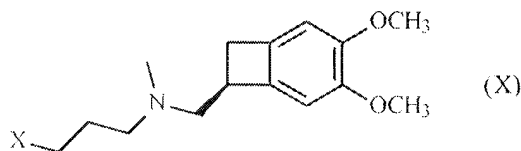


qui peut être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique,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

La présente invention concerne également un procédé de synthèse de l'ivabradine à partir du composé de formule (VIII), caractérisé en ce que ledit composé de formule (VIII) est préparé à partir du composé de formule (IX) :



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

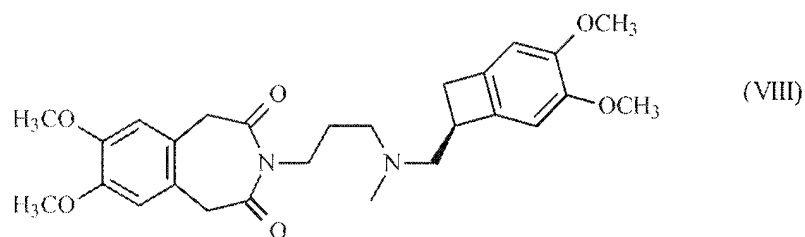


dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement mésylate ou un groupement tosylate.

en présence d'une base,

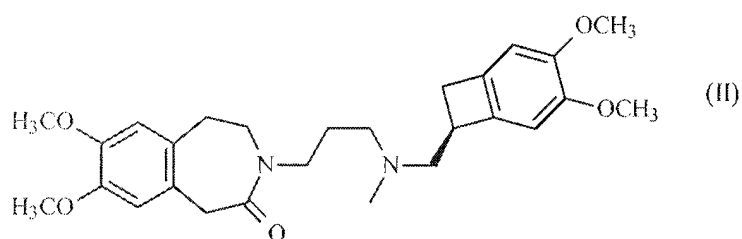
15 dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



lequel est transformé en composé de formule (VI) selon le procédé décrit plus haut,

ledit composé de formule (VI) étant transformé en ivabradine de formule (II) :



par la réaction d'hydrogénation catalytique décrite plus haut.

- 5 Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction entre le composé de formule (IX) et le composé de formule (X), on peut citer à titre non limitatif des bases inorganiques comme le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de césium, l'hydrogénocarbonate de potassium et l'hydrogénocarbonate de sodium, et des bases organiques comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine et la pyridine.
- 10 La base préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction entre le composé de formule (IX) et le composé de formule (X) est le carbonate de potassium.

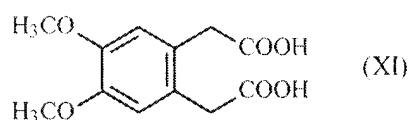
Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction entre le composé de formule (IX) et le composé de formule (X), on peut citer à titre non limitatif l'acétonitrile, l'acétone, la méthyléthylcétone (MEK), le diméthylformamide (DMF), la *N*-méthylpyrrolidone (NMP) et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

15

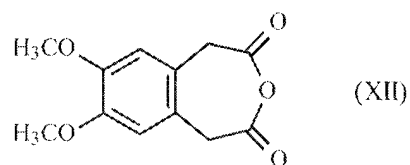
Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (IX) et le composé de formule (X) est le diméthylformamide (DMF).

La réaction entre le composé de formule (IX) et le composé de formule (X) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 20 °C et 150°C.

- 5 La présente invention concerne également un procédé de synthèse de l'ivabradine à partir du composé de formule (VIII), caractérisé en ce que ledit composé de formule (VIII) est préparé à partir du composé de formule (XI) :



qui est transformé en composé de formule (XII) :

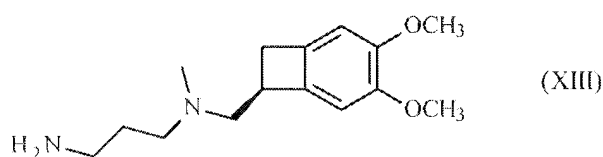


10

par une réaction de cyclisation en présence d'un agent de couplage,

dans un solvant organique.

ledit composé de formule (XII) étant ensuite mis en réaction avec le composé de formule (XIII) :

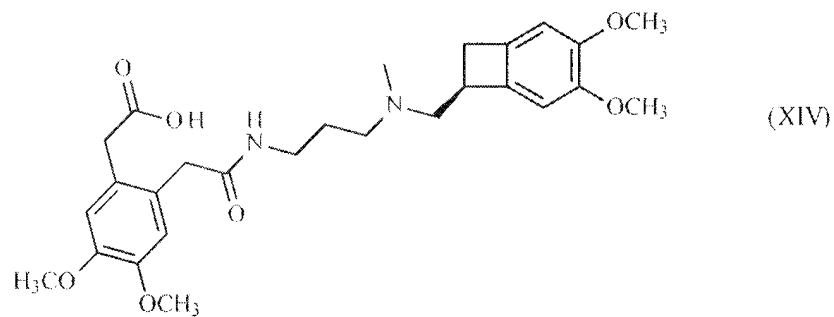


15

en présence d'une base,

dans un solvant organique,

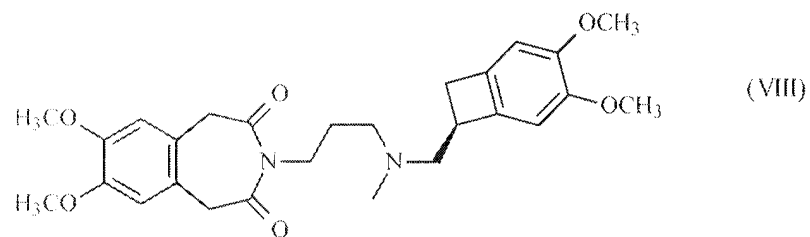
pour conduire au composé de formule (XIV) :



qui est soumis à une réaction de cyclisation en présence d'un agent de couplage,

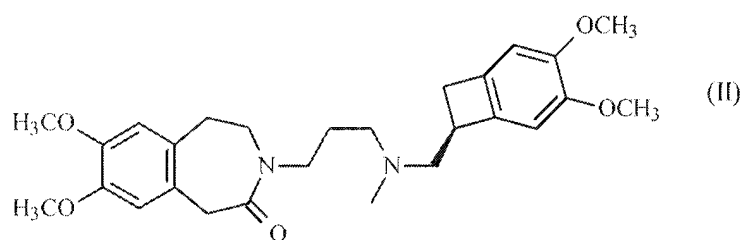
5 dans un solvant organique

pour conduire au composé de formule (VIII) :



lequel est transformé en composé de formule (VI) selon le procédé décrit plus haut,

ledit composé de formule (VI) étant transformé en ivabradine de formule (II) :



par la réaction d'hydrogénation catalytique décrite plus haut.

Le composé de formule (XII) est préférentiellement formé *in situ*, c'est-à-dire qu'il n'est pas isolé avant d'être mis en réaction avec le composé de formule (XIII).

- 5 Parmi les agents de couplage pouvant être utilisés pour la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (XII), on peut citer à titre non limitatif les réactifs suivants : le chlorure d'oxalyle, le chlorure de thionyle, le *N,N*-dicyclohexyl carbodiimide (DCC), le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), le *N,N*-carbonyldiimidazole (CDI), l'anhydride cyclique 1-propanephosphonique (T3P) et le 1-
10 (méthylsulfonyl)-1H-benzotriazole.

L'agent de couplage préférentiellement utilisé pour la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (XII) est le chlorure de thionyle.

- La quantité de chlorure de thionyle préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (XII) est comprise entre 1 et
15 5 équivalents.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (XII), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane (THF), le méthyl-tétrahydrofurane (Me-THF), le dichlorométhane, le toluène ou le di-iso-propyl éther.

- 20 Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (XII) est le toluène.

La réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (XII) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 20 °C et 110 °C.

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction entre le composé de formule (XII) et le composé de formule (XIII), on peut citer à titre non limitatif des bases inorganiques
5 comme le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de césium, l'hydrogénocarbonate de potassium et l'hydrogénocarbonate de sodium, et des bases organiques comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine et la pyridine.

La base préférentiellement utilisée pour la réaction entre le composé de formule (XII) et le composé de formule (XIII) est la triéthylamine.

10 Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction entre le composé de formule (XII) et le composé de formule (XIII), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane (THF), le méthyl-tétrahydrofurane (Me-THF), le dichlorométhane, le toluène ou le diisopropyl éther.

Le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (XII) et le
15 composé de formule (XIII) peut également être constitué par un mélange de deux solvants parmi les solvants organiques précédemment cités.

Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction entre le composé de formule (XII) et le composé de formule (XIII) est un mélange de toluène et de dichlorométhane.

20 La réaction entre le composé de formule (XII) et le composé de formule (XIII) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 °C et 110°C.

Parmi les agents de couplage pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XIV), on peut citer à titre non limitatif les réactifs suivants : le chlorure d'oxalyle, le chlorure de thionyle, le *N,N*-dicyclohexyl carbodiimide (DCC), le 1-éthyl-3-(3-

diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), le *N,N*-carbonyldiimidazole (CDI), l'anhydride cyclique 1-propanephosphonique (T3P) et le 1-(méthylsulfonyl)-1H-benzotriazole.

L'agent de couplage préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XIV) est le chlorure de thionyle.

- 5 La quantité chlorure de thionyle préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XIV) est comprise entre 1 et 3 équivalents.

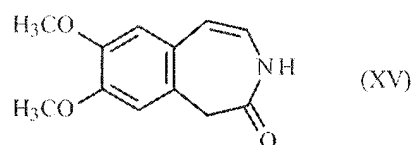
Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XIV), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane (THF), le méthyl-tétrahydrofurane (Me-THF), le dichlorométhane, le toluène ou le diisopropyl éther.

- 10 Le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction de cyclisation du composé de formule (XIV) peut également être constitué par un mélange de deux solvants parmi les solvants organiques précédemment cités.

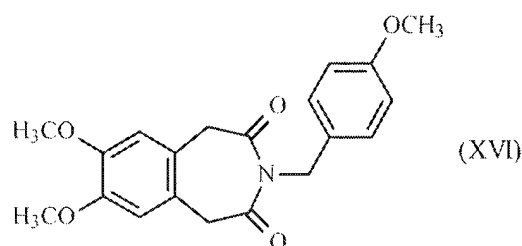
Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction cyclisation du composé de formule (XIV) est un mélange de toluène et de dichlorométhane.

- 15 La réaction de cyclisation du composé de formule (XIV) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 °C et 110 °C.

Dans le cas où R représente un groupement *para*-méthoxybenzyle, la présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé de formule (XV) :

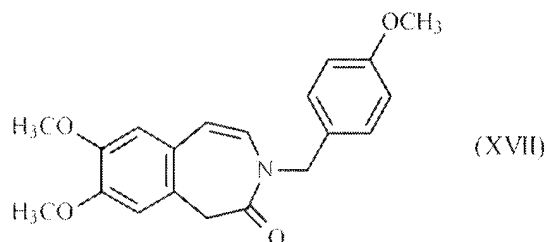


- 20 caractérisé en ce que le composé de formule (XVI), cas particulier des composés de formule (VII) :



est soumis à une réaction de réduction selon le procédé décrit plus haut,

pour conduire au composé de formule (XVII), cas particulier des composés de formule (I) :



5 puis le composé de formule (XVII) est déprotégé pour conduire au composé de formule (XV).

La déprotection du composé de formule (XVII) est préférentiellement conduite dans l'acide trifluoroacétique à reflux.

Le composé de formule (XV) est utile comme intermédiaire de synthèse de l'ivabradine, comme cela a été détaillé dans la demande EP 2 135 861.

10 Les composés de formule (VIII) et (XIV) 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 :

15 DMF : diméthylformamide

IR : infrarouge

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

PF : point de fusion

THF : tétrahydrofurane

La chromatographie flash sur colonne de silice est réalisée avec un appareil chromatographique automatisée Buchi Sepacore.

- 5 Les spectres RMN sont enregistrés sur un appareil Brüker à 400 MHz pour les spectres proton et à 100MHz pour les spectres carbone.

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

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

- 10 Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

PREPARATION A :

Oxalate de 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl} (méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1H-3-benzazépine-2,4(3H,5H)-dione

- 5,9 g de 7,8-diméthoxy-1H-3-benzazépine-2,4(3H,5H)-dione (25,1 mmol), 7,1 g de 3-chloro-
15 N-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-N-méthylpropan-1-amine (25,1 mmol, 1éq), 1,5 équivalent de K₂CO₃ (37,5 mmol), 0,2 équivalent de KI (5 mmol) et 60 mL de DMF sont introduits dans un réacteur. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 2h, refroidit à température ambiante puis 90 mL d'eau glacée est introduite. Le produit est extrait par du dichlorométhane (2 x 60 mL). La phase organique est lavée avec une
20 solution aqueuse de NaHCO₃ à 10% (60 mL) puis une solution aqueuse saturée en NaCl jusqu'à élimination du DMF.

- Après mise à sec, le produit est obtenu sous forme d'une huile (11,4g, 23,6 mmol). Cette dernière est mise en solution dans l'acétate d'éthyle (34 mL). Le milieu est chauffé au reflux puis on introduit une solution d'acide oxalique (23,6 mmol) dans l'éthanol (34 ml). Le milieu
25 est refroidi à température ambiante, maintenu 2h sous agitation puis filtré et le filtrat est lavé à

l'éthanol (20 mL). Le produit salifié est séché en étuve ventilée à 40°C. on obtient 8.4g de produit du titre sous forme d'une poudre beige.

Rendement : 57%

Analyse de la base:

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : 1.59 ppm (2H, m) – 1.61 ppm (2H, m) – 2.16 ppm (3H, m) - 2.39 ppm (1H, m) – 2.60 ppm (3H, m) – 3.13 ppm (1H, m) – 3.22 ppm (2H, m) – 3.28 ppm (1H, m) - 3.36 ppm (1H, m) – 3.66 ppm (3H, s) – 3.67 ppm (3H, s) – 3.68 ppm (3H, s) – 3.69 ppm (3H, s) – 3.71 ppm (2H, m) - 6.64 ppm (1H, d) – 6.68 ppm (1H, d) – 6.71 ppm (1H, s) – 6.81 ppm (1H, s).
- 10 RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 26.24 ppm (CH₂) – 27.55 ppm (CH₂) – 36.38 ppm (CH₂) – 39.16 ppm (CH₂) - 41.54 ppm (CH₂) - 41.58 ppm (CH) – 42.90 ppm (CH₃) – 56.54 ppm (CH₂) - 56.56 ppm (CH₃) – 56.70 ppm (CH₃) - 56.98 ppm (CH₃) - 57.03 ppm (CH₃) – 63.15 ppm (CH₂) – 108.63 ppm (CH) – 109.30 ppm (CH) - 115.34 ppm (CH) - 115.73 ppm (CH) – 127.08 ppm (Cq) - 128.15 ppm (Cq) – 136.66 ppm (Cq) – 140.30 ppm (Cq) - 149.60 ppm (Cq) – 149.76 ppm (Cq) – 150.99 ppm (Cq) - 151.57 ppm (Cq) – 173.35 ppm (Cq) - 173.95 ppm (Cq)
- 15

PREPARATION B :

Acide {2-[2-({3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl} (méthyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]-4,5-diméthoxyphényl}acétique

- 20 2,1g de chlorure de thionyle (17,7 mmol, 1,6 éq) est additionné sur une suspension d'acide 2,2'-(4,5-diméthoxybenzène-1,2-diyl)diacétique (2,76g, 10,9 mmol, 1éq) dans le toluène (50 mL). Le milieu réactionnel est porté à 80°C. maintenu 4h sous agitation à cette température. Une surcharge en chlorure de thionyle est ajoutée au milieu réactionnel (519 mg, 4,36 mmol), maintenu 1h puis refroidi à température ambiante.
- 25 A cette solution est additionnée à température ambiante de la triéthylamine (3,31 g, 32,7 mmol, 3 éq) en solution dans le dichlorométhane (5 mL), puis une solution de N-[[{(7S)-3,4-

diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine (2.87 g, 10,9 mmol, 1 éq) en solution dans le dichlorométhane (10 mL). Après un contact de 30 min, 6 mL d'eau sont additionnés, la phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et extraite avec du dichlorométhane (70 mL). Après mise à sec de la phase organique, le résidu est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice (dichlorométhane/méthanol/triéthylamine proportions 80/20/0.1). On obtient 1,92g du produit du titre sous forme d'une meringue beige.

Rendement : 35%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : 1.62 ppm (2H, m) – 2.26 ppm (3H, s) – 2.44 (2H, m) – 2.52 ppm (1H, dd) – 2.65 ppm (1H, dd) – 2.79 ppm (1H, m) – 3.13 ppm (2H, m) -3.18 ppm (1H, dd) – 3.44 ppm (2H, m) – 3.46 ppm (2H, s) – 3.49 ppm (2H, s) – 3.72 ppm (2H, m) - 3.73 ppm (3H, s) – 3.74 ppm (3H, s) – 3.77 ppm (3H, s) – 6.59 ppm (1H, s) – 6.63 ppm (1H, s) – 6.67 ppm (1H, s) – 6.72 ppm (1H, s) – 7.62 ppm (NH, t).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 26.1 ppm (CH₂) – 35.5 ppm (CH₂) – 37.7 ppm (CH₂) – 39.6 ppm (CH₃) – 40.7 ppm (CH₂) – 41.5 ppm (CH) – 42.1 ppm (CH₂) – 55.1 ppm (CH₂) – 55.8 ppm (CH₃) – 55.9 ppm (CH₃) – 56.2 (CH₃) ppm – 56.3 ppm (CH₃) - 60.9 ppm(CH₂) - 106.7 ppm (CH) – 107.4 ppm (CH) – 112.7 ppm (CH) – 113.7 ppm (CH) – 126.5 ppm (C q) – 128.6 ppm (C q) – 134.7 ppm (C q) – 137.6 ppm (C q) – 147.6 ppm (C q) – 147.8 ppm (C q) – 149.5 ppm (C q) – 150.1 ppm (C q) – 172.3 ppm (C q) – 178.2 ppm (C q).

20 PREPARATION C :

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*H*-3-benzazépine-2,4(3*H*,5*H*)-dione

Du chlorure de thionyle (1.68 mmol, 1.68 éq) est introduit sur une suspension d'acide {2-[2-({3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl}(méthyl)amino]propyl}amino)-2-oxoéthyl]-4,5-diméthoxyphényl}acétique (500 mg, 1 mmol) dans le mélange toluène/dichlorométhane (15 ml, 66/33) à 60°C. Après 3h30 de contact, 0,5 mmol de chlorure de thionyle en solution dans 5 mL de dichlorométhane sont ajouté (0.5 éq). Après

1h30 de contact, le milieu réactionnel est refroidi à 25°C. Une solution aqueuse de soude 1N (10 mL) et du dichlorométhane (10 mL) sont ajoutés au milieu. Les deux phases sont séparées, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis mise à sec. On obtient 0,38g d'une huile rouge foncée. Le produit peut être purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 48 %

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : 1.59 ppm (2H, m) – 1.61 ppm (2H, m) – 2.16 ppm (3H, m) – 2.39 ppm (1H, m) – 2.60 ppm (3H, m) – 3.13 ppm (1H, m) – 3.22 ppm (2H, m) – 3.28 ppm (1H, m) – 3.36 ppm (1H, m) – 3.66 ppm (3H, s) – 3.67 ppm (3H, s) – 3.68 ppm (3H, s) – 3.69 ppm (3H, s) – 3.71 ppm (2H, m) - 6.64 ppm (1H, d) – 6.68 ppm (1H, d) – 6.71 ppm (1H, s) – 6.81 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 26.24 ppm (CH₂) – 27.55 ppm (CH₂) – 36.38 ppm (CH₂) – 39.16 ppm (CH₂) - 41.54 ppm (CH₂) -41.58 ppm (CH) – 42.90 ppm (CH₃) – 56.54 ppm (CH₂) - 56.56 ppm (CH₃) – 56.70 ppm (CH₃) - 56.98 ppm (CH₃) - 57.03 ppm (CH₃) – 63.15 ppm (CH₂) – 108.63 ppm (CH) – 109.30 ppm (CH) - 115.34 ppm (CH) - 115.73 ppm (CH) – 127.08 ppm (Cq) - 128.15 ppm (Cq) – 136.66 ppm (Cq) – 140.30 ppm (Cq) - 149.60 ppm (Cq) – 149.76 ppm (Cq) – 150.99 ppm (Cq) - 151.57 ppm (Cq) – 173.35 ppm (Cq) - 173.95 ppm (Cq).

PREPARATION D :

20 **7,8-diméthoxy-3-(4-méthoxybenzyl)-1H-3-benzazépine-2,4(3H,5H)-dione**

3 g de 7,8-diméthoxy-1H-3-benzazépine-2,4(3H,5H)-dione (12,8 mmol), 2 g de chlorure de 4-méthoxybenzyle (12,8 mmol, 1 équ), 2,64 g de K₂CO₃ (19,1 mmol, 1,5 équ), 1,06 g de KI (6,4 mmol, 0,5 équ) et 30 mL d'acétonitrile sont introduits dans un tricol de 100 mL. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3h30. Trois fois 1 g de chlorure de 4-méthoxybenzyle sont introduits et le milieu réactionnel est maintenu à 80°C pendant 24h. Après retour à température ambiante, 30 mL d'eau et 30 mL de dichlorométhane sont introduits. Après extraction et mise à sec de la phase organique, l'huile rouge foncée obtenue est purifiée par

chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1) pour obtenir le produit du titre.

Rendement : 52%

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃, 400MHz) : 3.73 ppm (3H, s) – 3.85 ppm (6H, s) – 4.01 ppm (4H, s) – 4.85 ppm (2H, s) – 6.77 ppm (4H, m) – 7.20 ppm (2H, d).

*RMN*¹³*C* (*CDCl*₃, 100MHz) : 44.71 ppm (2 CH₂) – 45.08 ppm (CH₂) – 55.18 ppm (CH₃) – 56.11 ppm (2 CH₃) – 111.80 ppm (2 CH) – 113.60 ppm (2 CH) – 123.64 ppm (2 Cq) – 129.69 ppm (Cq) – 130.01 ppm (2 CH) – 148.75 ppm (2 Cq) – 158.75 ppm (Cq) – 170.82 ppm (2 Cq).

10 **EXEMPLE 1** :

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-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

Une solution 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*H*-3-benzazépine-2,4(3*H*,5*H*)-dione (0,47g, 0,97 mmol) dans le THF (10 mL) est refroidie à –78°C. LiBH(Et)₃ (1,3g, 1,46 mmol, 1,5 éq, en solution 1M dans THF) est ensuite additionné lentement sur le milieu réactionnel. Après 1h à –78°C, 15 mL HCl 1N est ajouté sur le milieu. Le milieu réactionnel revient à lentement à température ambiante et est maintenu ainsi pendant 18h. Le produit est extrait avec du dichlorométhane (2 x 10 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée. Après purification par flash chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 9/1), on obtient 180 mg de produit attendu.

Rendement: 34%

*RMN*¹*H* (*CDCl*₃, 400MHz) : 1.72 ppm (2H, m) – 2.27 ppm (3H, s) – 2.33 ppm (2H, t) – 2.50 ppm (1H, dd) – 2.65 ppm (1H, m) – 2.67 ppm (1H, dd) – 3.21 ppm (1H, dd) – 3.44 ppm (2H, s) – 3.47 ppm (1H, m) – 3.61 ppm (2H, m) – 3.85 ppm (3H, s) – 3.86 ppm (6H, s) – 3.90 ppm (3H, s) – 6.23 ppm (1H, d) – 6.32 ppm (1H, d) – 6.70 ppm (1H, s) – 6.71 ppm (2H, s) – 6.79 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 26.3 ppm (CH₂) – 35.1 ppm (CH₂) – 40.7 ppm (CH) – 42.4 ppm (CH₃) -43.3 ppm (CH₂) -46.2 ppm (CH₂) -54.7 ppm (CH₂) -55.9 ppm (CH₃) -56.2 ppm (CH₃) -56.3 ppm (CH₃) -61.9 ppm (CH₃) -106.7 ppm (CH) - 107.4 ppm (CH) -109.4 ppm (CH) -111.2 ppm (CH) -117.0 ppm (CH) -124.8 ppm (C q) -126.4 ppm (C q) -128.7 ppm (CH) -135.0 ppm (C q) -139.1 ppm (C q) -148.0 ppm (C q) -149.3 ppm (C q) -149.7 ppm (C q) -149.8 ppm (C q) -167.6 ppm (C q).

EXEMPLE 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

10 Dans un autoclave de 250 mL, 4g de produit obtenu à l'exemple 1 et 2g de Pd(OH)₂ 20% sur charbon (teneur en eau : 50%) sont ajoutés à une solution d'éthanol (90 mL) et d'acide acétique (10 mL). Après 5h de contact à température ambiante sous 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
15 aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. L'huile obtenue après séchage de la phase organique sur MgSO₄, puis concentration sous pression réduite 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 forme d'huile.

Rendement : 74%

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

EXEMPLE 3 :

7,8-diméthoxy-3-(4-méthoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one

1 g de LiBH(Et)₃ (1,12 mmol, 1,33 éq, solution 1M dans le THF) est additionné sur une solution de 7,8-diméthoxy-3-(4-méthoxybenzyl)-1H-3-benzazépine-2,4(3H,5H)-dione
25 (300mg, 0,84 mmol) dans le THF (4,5 mL) à -78°C. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 1h30 à cette température puis est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (4 mL). Après un lent retour à température ambiante, 2 mL d'eau et 5

mL de dichlorométhane sont introduits, la phase aqueuse est extraite par 10 mL de dichlorométhane et la phase organique est mise à sec. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice (dichlorométhane/méthanol 98/2) pour obtenir le produit du titre.

5

Rendement : 63%

RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 3.48 ppm (2H, s) – 3.75 ppm (3H, s) – 3.85 ppm (3H, s) – 3.89 ppm (3H, s) – 4.67 ppm (2H, s) – 6.18 ppm (1H, d) – 6.29 ppm (1H, d) – 6.68 ppm (1H, s) – 6.79 ppm (1H, s) – 6.80 ppm (2H, d) – 7.05 ppm (2H, d).

10 RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 43.20 ppm (CH_2) – 50.18 ppm (CH_2) – 55.22 ppm (CH_3) – 55.94 ppm (2 CH_3) – 109.42 ppm (CH) – 111.19 ppm (CH) – 113.94 ppm (2CH) – 117.30 ppm (CH) – 124.63 ppm (Cq) – 126.41 ppm (Cq) – 127.86 ppm (1CH) – 128.65 ppm (Cq) – 128.96 ppm (2CH) – 147.95 ppm (Cq) – 149.82 ppm (Cq) – 158.92 ppm (Cq) – 167.90 ppm (Cq).

15 **EXEMPLE 4 :**

7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one

640 mg (1.89 mmol) de 7,8-diméthoxy-3-(4-méthoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one sont chauffés au reflux dans 4 mL d'acide trifluoroacétique. Après 8h de contact, 8 mL d'eau déminéralisée sont ajoutés et le milieu réactionnel est filtré. Le précipité obtenu est lavé
20 successivement par 4 mL d'eau déminéralisée puis 2 fois 4 mL de méthanol pour obtenir après séchage 401 mg d'une poudre verte correspondant au produit du titre.

Rendement : 97%

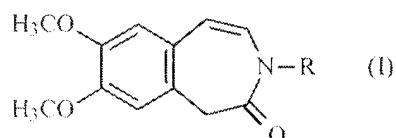
PE: 236 °C

25 RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 3.42 ppm (2H, s) – 3.86 ppm (3H, s) – 3.88 ppm (3H, s) – 6.17 ppm (1H, m) – 6.29 ppm (1H, d) – 6.70 ppm (1H, s) – 6.75 ppm (1H, s) – 7.68 ppm (NH).

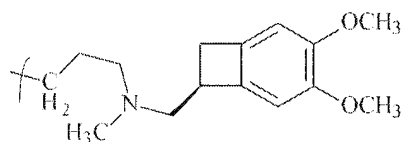
RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 42.65 ppm (CH₂) – 55.97 ppm (2 CH₃) – 109.78 ppm (CH) – 111.48 ppm (CH) – 116.89 ppm (CH) – 122.69 ppm (CH) – 123.56 ppm (Cq) – 126.77 ppm (Cq) – 148.11 ppm (Cq) – 149.87 ppm (Cq) – 170.18 ppm (Cq)/

REVENDICATIONS

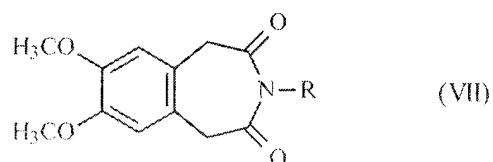
1. Procédé de synthèse du composé de formule (I):



5 dans laquelle R représente un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) ou le groupement suivant :



caractérisé en ce que le composé de formule (VII):



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

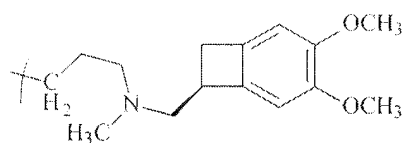
10 est soumis à une réaction de réduction,

en présence de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$,

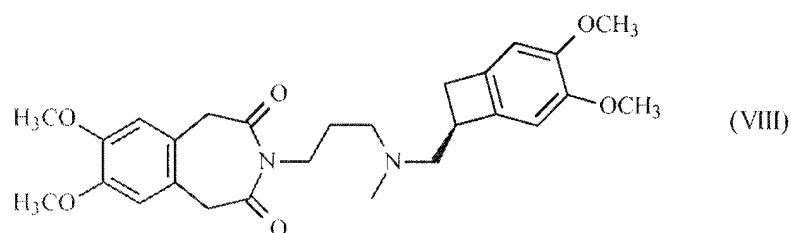
dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (I).

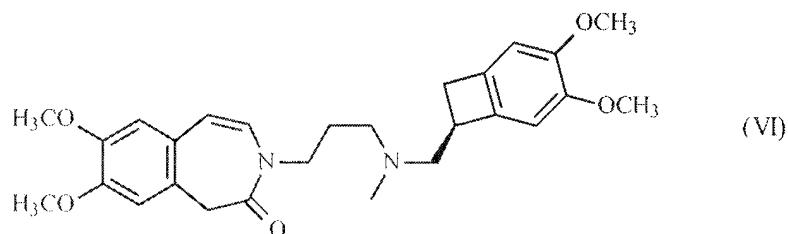
2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ utilisée pour effectuer la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est comprise entre 1 et 3 équivalents.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est choisi parmi le tétrahydrofurane (THF), le méthyl-tétrahydrofurane (Me-THF), le dichlorométhane, le toluène ou le diisopropyl éther.
4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est le tétrahydrofurane.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la réaction de réduction du composé de formule (VII) en composé de formule (I) est conduite à une température comprise entre $-100\text{ }^\circ\text{C}$ et $20\text{ }^\circ\text{C}$.
6. Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (II) selon la revendication 1, dans lequel R représente le groupement suivant :



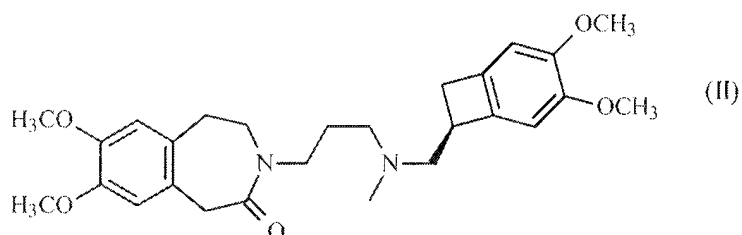
caractérisé en ce que le composé de formule (VIII), cas particulier des composés de formule (VII) :



est soumis à une réaction de réduction selon la revendication 1,
pour conduire au composé de formule (VI), cas particulier des composés de formule (I) :

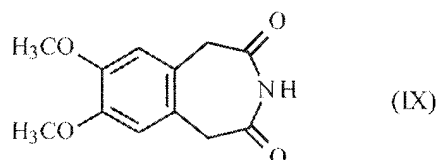


5 puis le composé de formule (VI) subit une hydrogénation catalytique pour conduire à l'ivabradine de formule (II) :



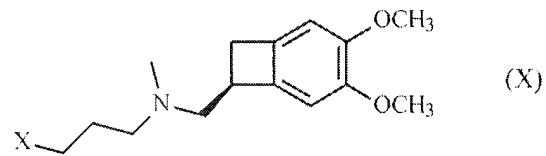
10 qui peut être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique,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

7. Procédé de synthèse selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est préparé à partir du composé de formule (IX) :



15

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

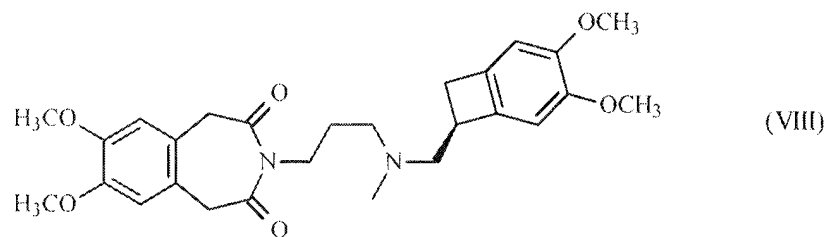


dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement mésylate ou un groupement tosylate,

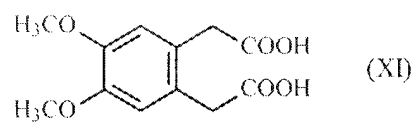
en présence d'une base,

5 dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (VIII) :

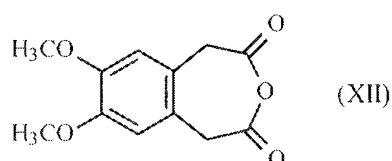


8. Procédé de synthèse selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est préparé à partir du composé de formule (XI) :



10

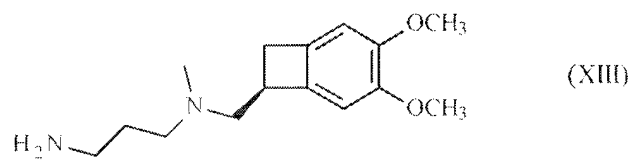
qui est transformé en composé de formule (XII)



en présence d'un agent de couplage,

dans un solvant organique,

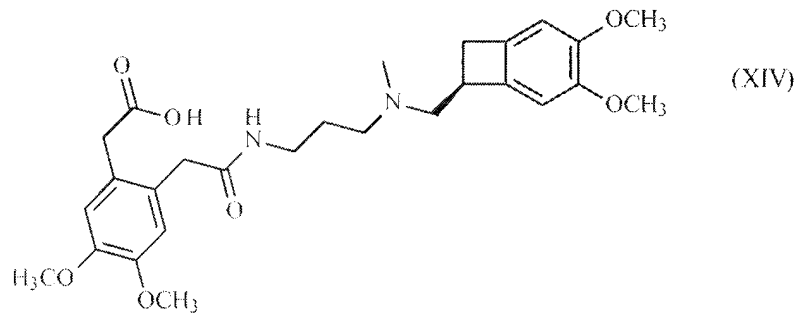
ledit composé de formule (XII) étant ensuite mis en réaction avec le composé de formule (XIII) :



en présence d'une base,

dans un solvant organique,

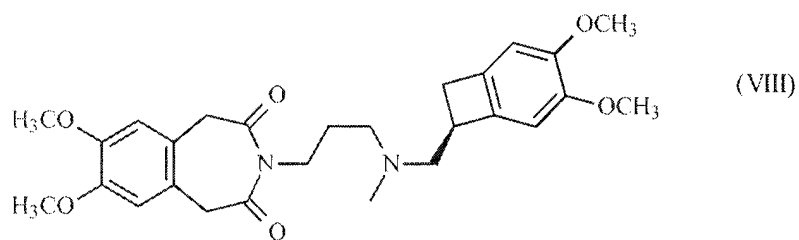
pour conduire au composé de formule (XIV) :



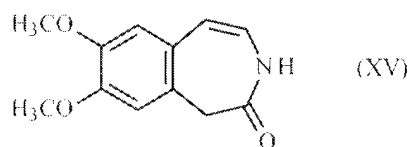
10 qui est soumis à une réaction de cyclisation en présence d'un agent de couplage,

dans un solvant organique

pour conduire au composé de formule (VIII) :

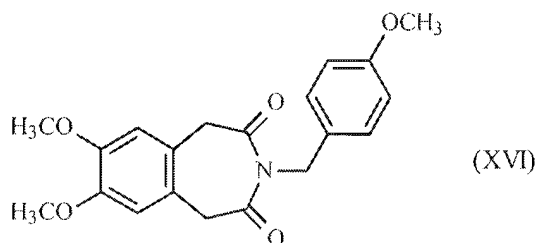


9. Procédé selon la revendication 1, pour lequel R représente un groupement *para*-méthoxybenzyle, pour la préparation du composé de formule (XV) :



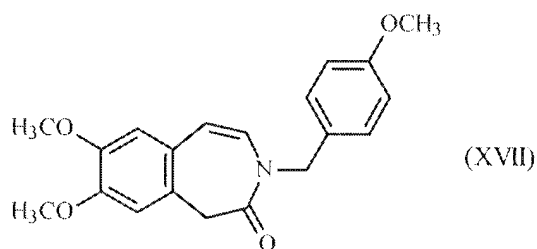
5

caractérisé en ce que le composé de formule (XVI), cas particulier des composés de formule (VII):



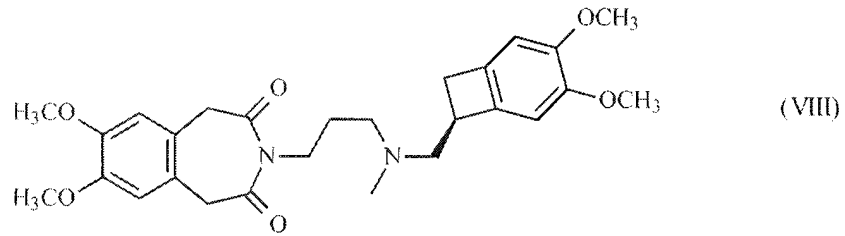
est soumis à une réaction de réduction selon la revendication 1,

10 pour conduire au composé de formule (XVII), cas particulier des composés de formule (I) :



puis le composé de formule (XVII) est déprotégé pour conduire au composé de formule (XV).

10. Composé de formule (VIII) :



11. Composé de formule (XIV) :

