



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2012/02/06

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2012/08/14

(30) Priorité/Priority: 2011/02/14 (FR11/00446)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 321/06* (2006.01),
C07C 217/74 (2006.01), *C07D 223/16* (2006.01),
C07D 317/28 (2006.01), *C07D 319/06* (2006.01)

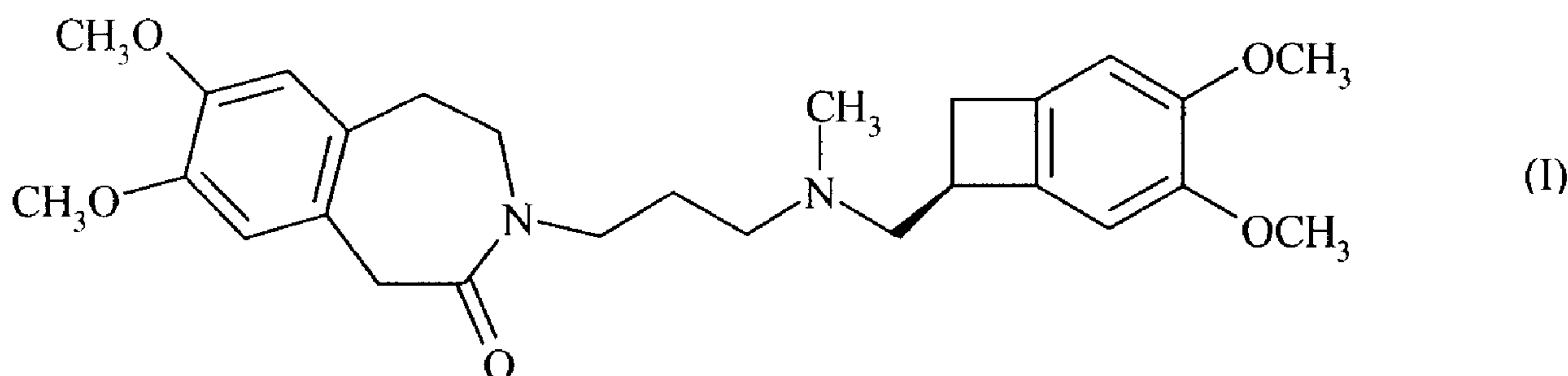
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
PEGLION, JEAN-LOUIS, FR;
DESSINGES, AIMEE, FR

(74) Agent: NORTON ROSE CANADA
S.E.N.C.R.L., S.R.L./LLP

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

(54) Title: NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF IVABRADINE AND THE PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE
ACID ADDITION SALTS THEREOF

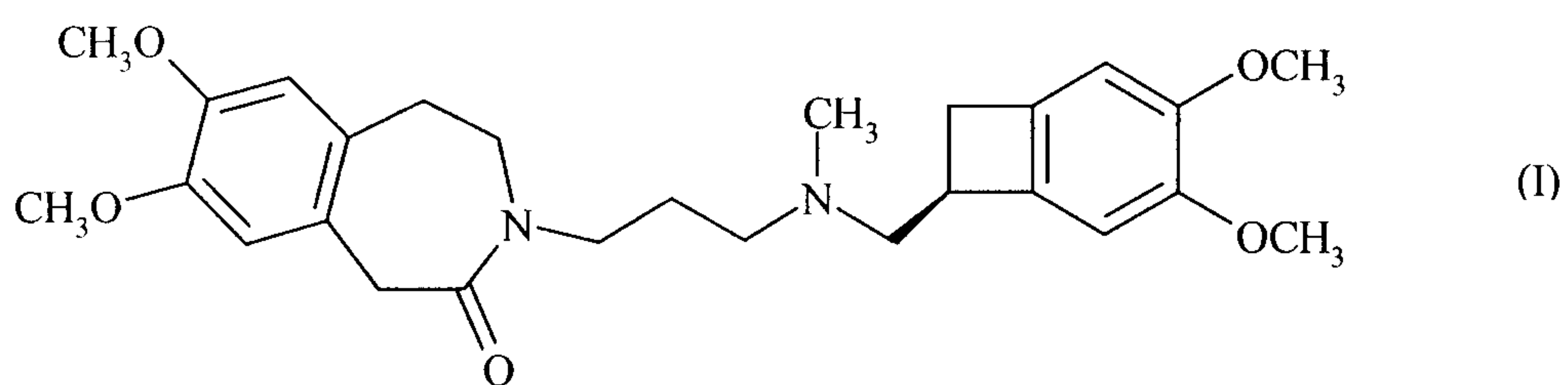


(57) Abrégé/Abstract:

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

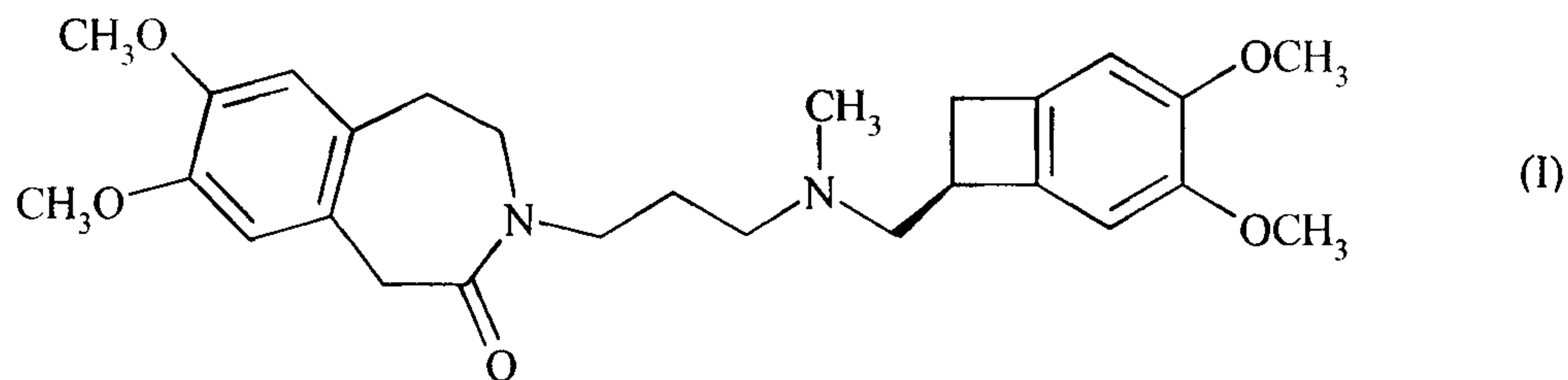
ABREGE**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE
ET DE SES SELS D'ADDITION
A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE**

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



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

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



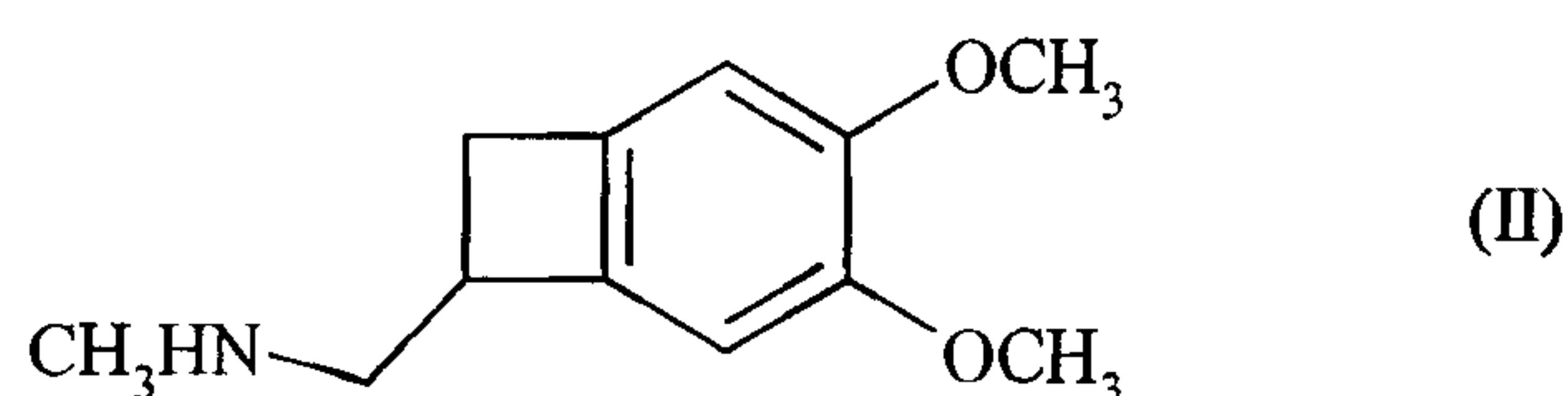
ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one,

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.

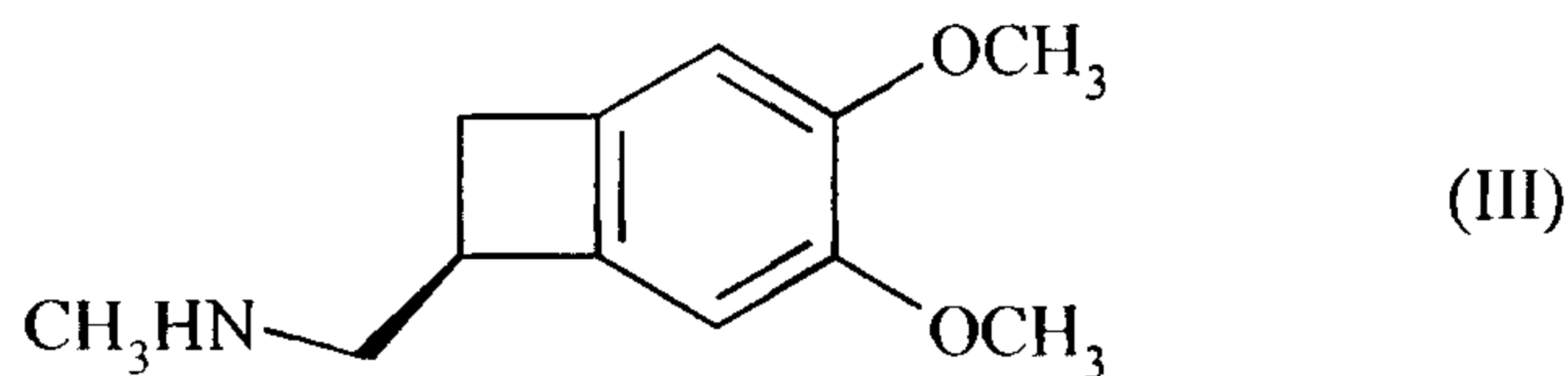
La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

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

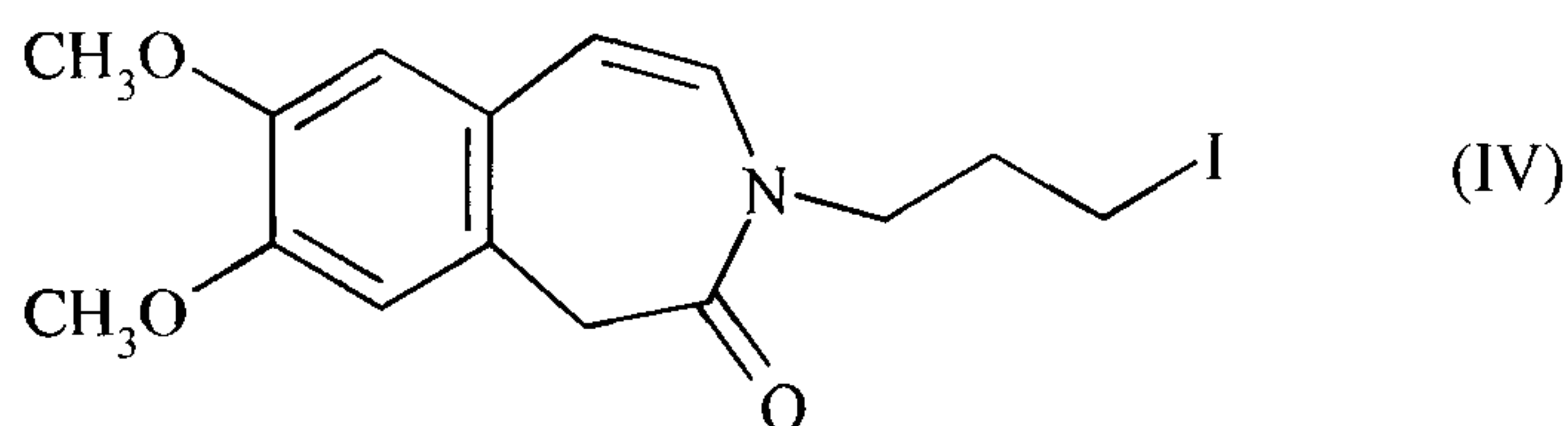


-2-

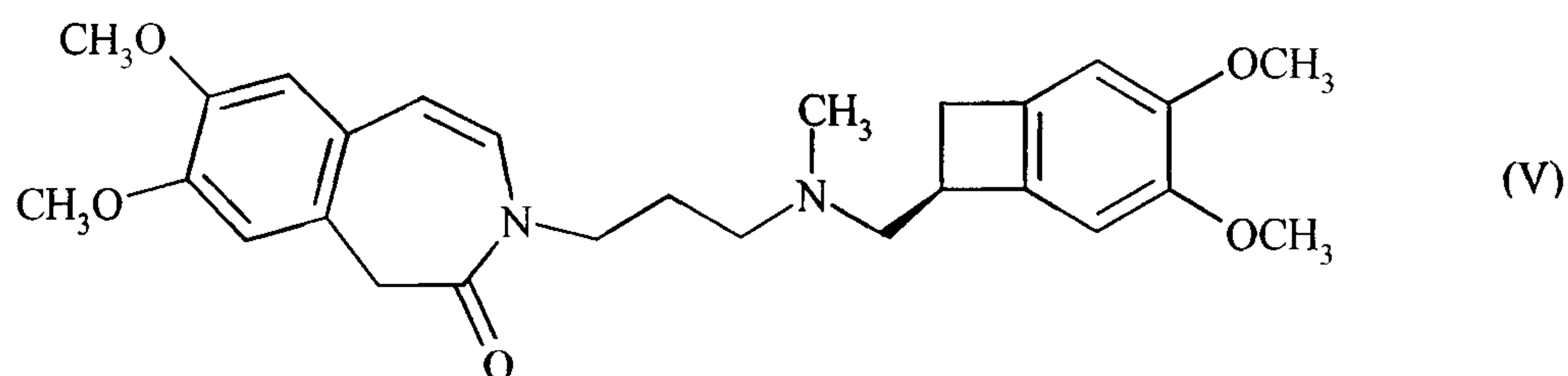
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (III) :



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



5 pour conduire au composé de formule (V) :



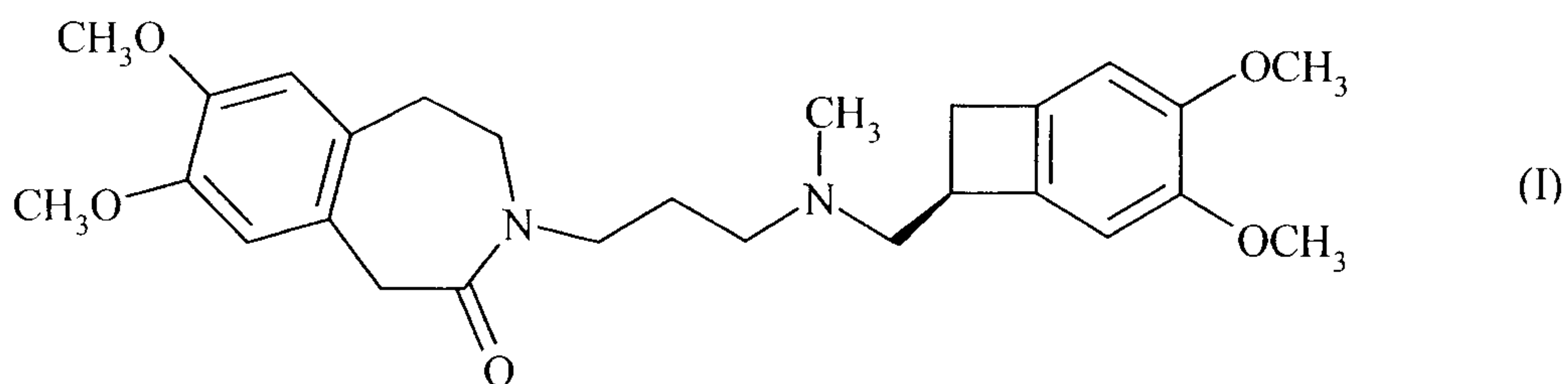
dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

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

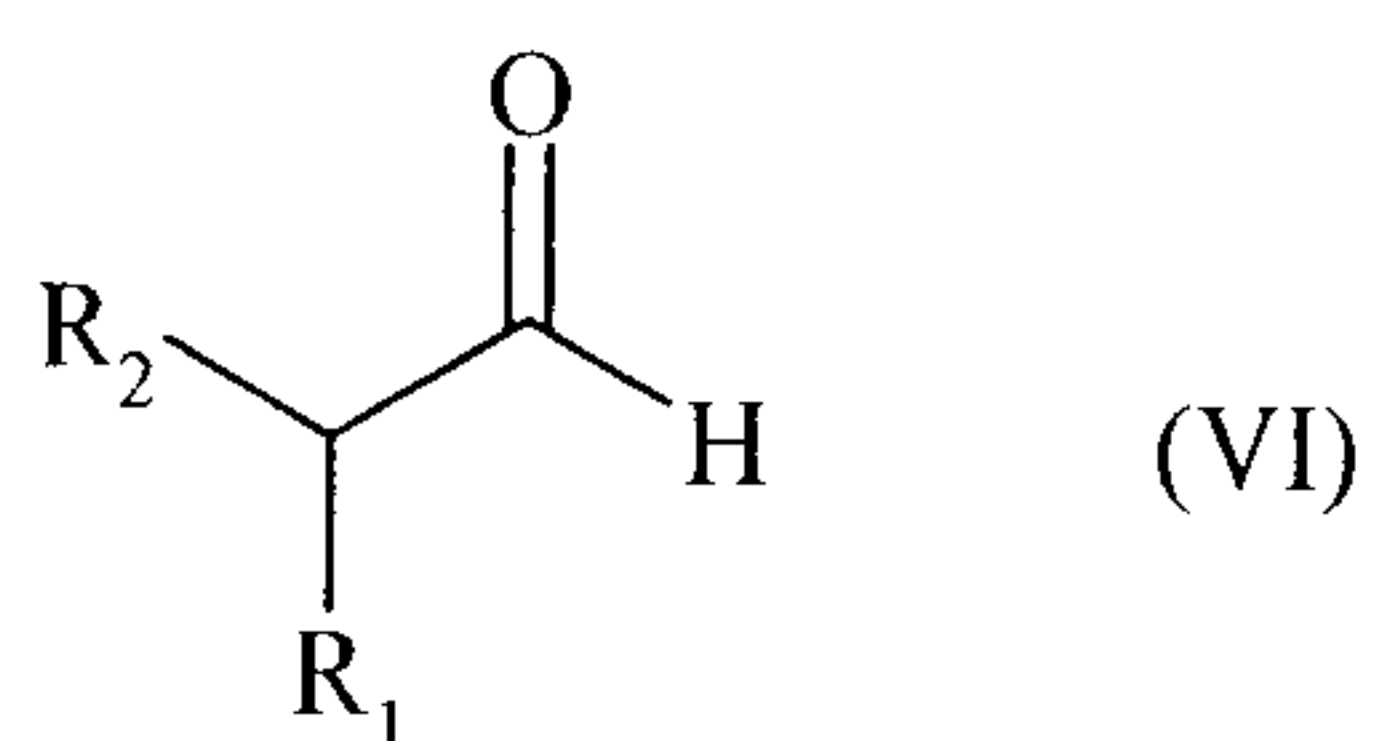
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, conduisant à l'ivabradine avec un bon rendement.

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

-3-

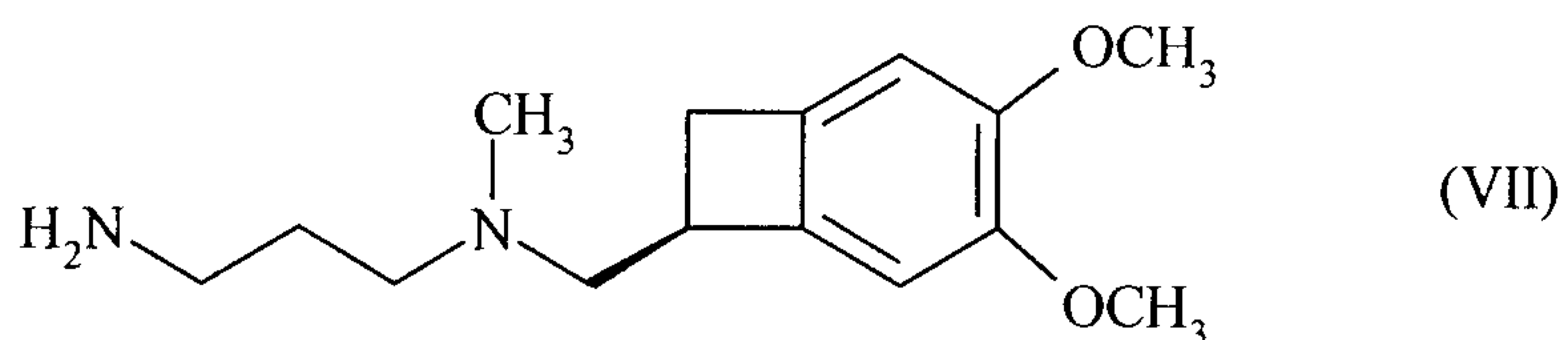


caractérisé en ce que le composé de formule (VI):



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C₁-C₆)
 5 linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle
 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

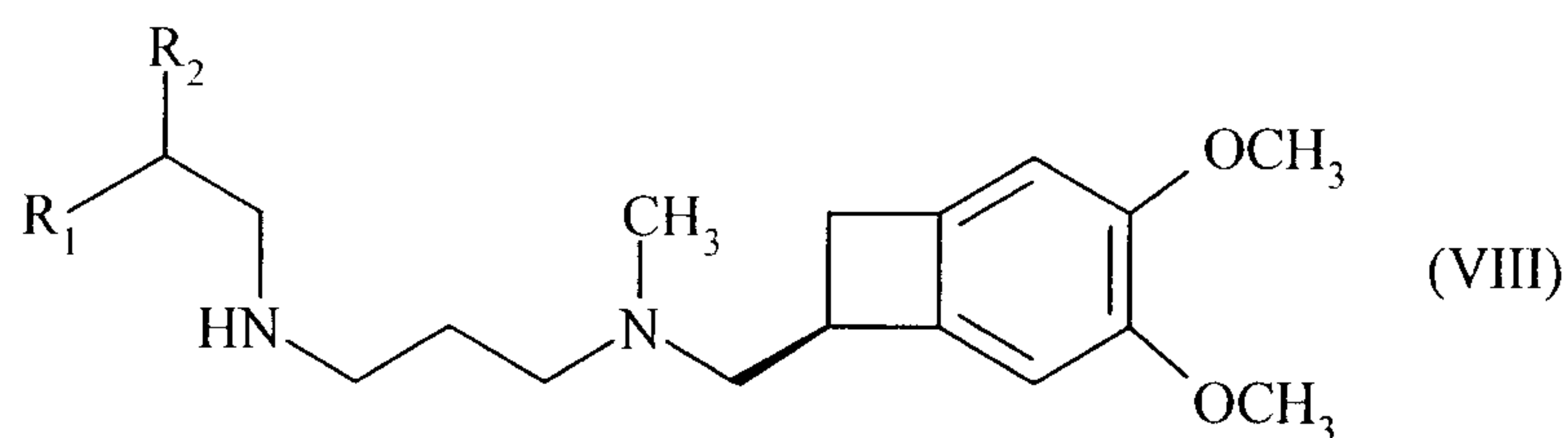
est soumis à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VII) :



en présence d'un agent de réduction,
 10 dans un solvant organique, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvant(s)
 organique(s) et d'eau,

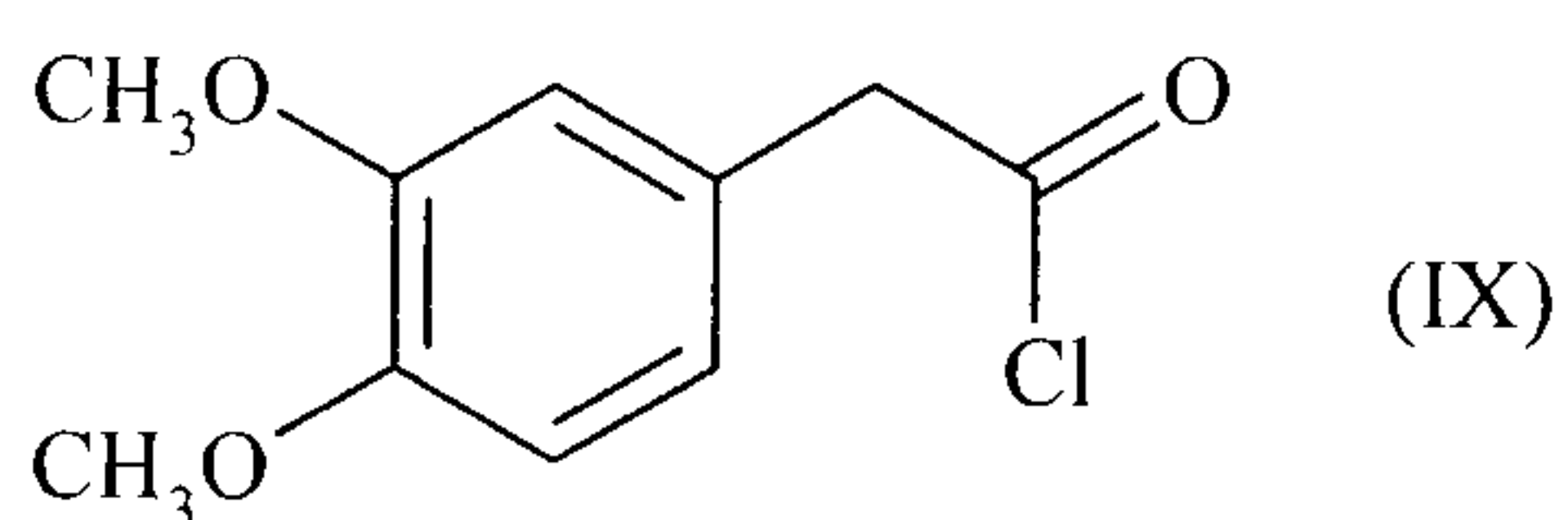
pour conduire au composé de formule (VIII) :

-4-



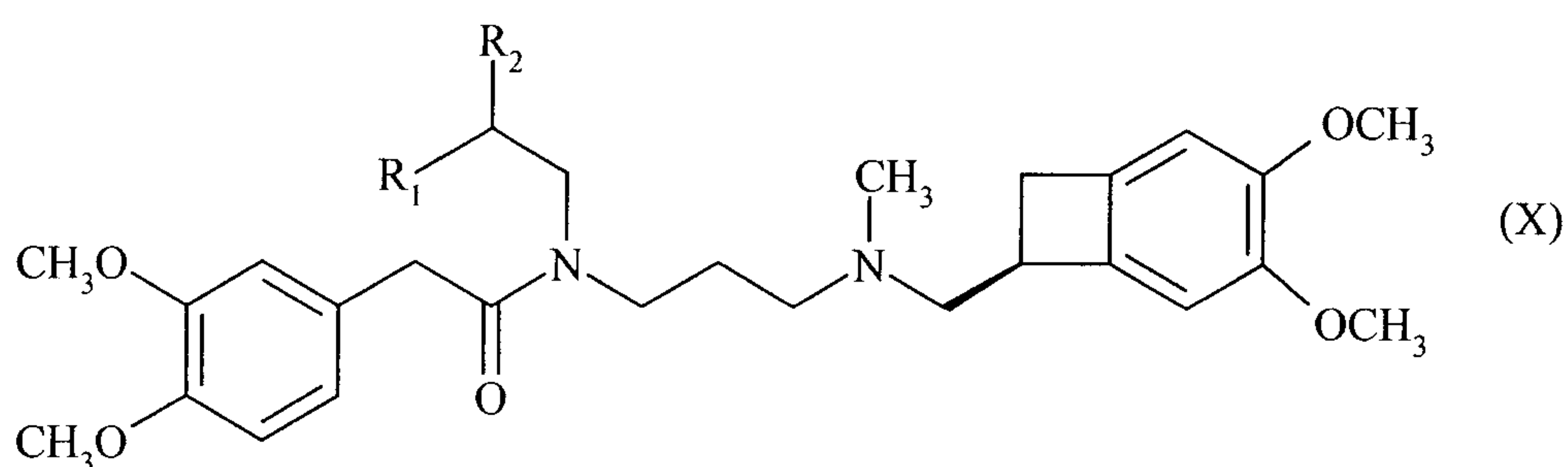
dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de condensation avec le composé de formule (IX) :



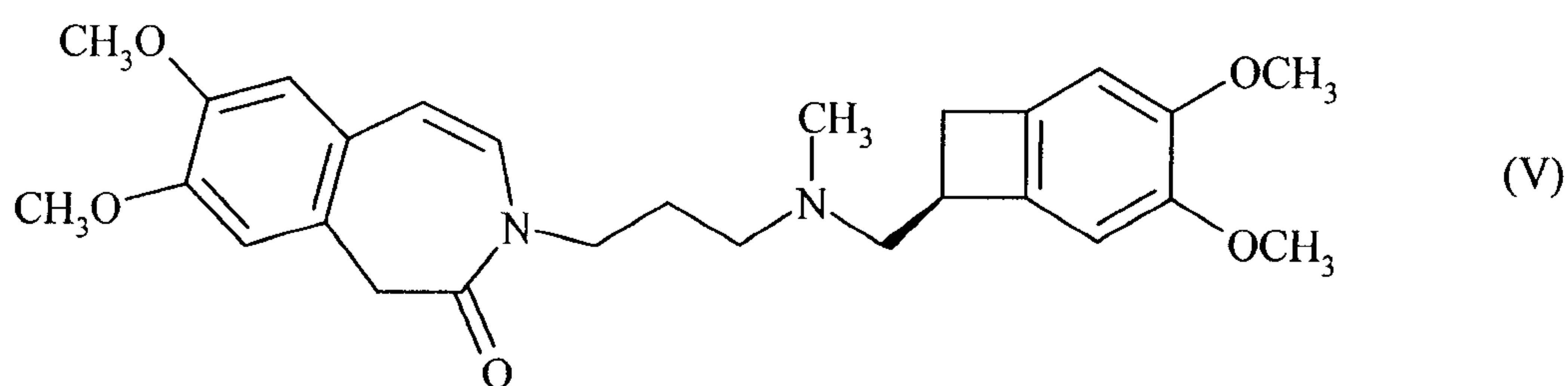
5 en présence d'une base dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de cyclisation en milieu acide pour conduire au composé de
10 formule (V) :



lequel est soumis à une réaction d'hydrogénation pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

Une liste d'agents de réduction pouvant être utilisés pour effectuer une réaction d'amination réductrice est disponible dans les ouvrages de référence *Comprehensive Organic Transformations* (Richard C. Larock, VCH Publishers 1989, pp 421-425) et *Advanced Organic Chemistry Fourth Edition* (Jerry March, Wiley Interscience 1992, pp 898-900).

Parmi les agents de réduction pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

L'agent de réduction préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est le dihydrogène en présence de palladium sur charbon.

La réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est préférentiellement conduite à une pression de dihydrogène comprise entre 0,5 et 1,5 bar.

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, les acétates, les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le toluène et le xylène.

Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est constitué par un mélange d'éthanol et d'eau.

La réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule
5 (VII) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0°C et 40°C.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX), on peut citer à titre non limitatif le toluène, le dichlorométhane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le chlorobenzène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le dioxane.

Le solvant organique préférentiellement utilisé dans la réaction entre les composés de formule
10 (VIII) et (IX) est le dichlorométhane.

La réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

Parmi les bases qui peuvent être utilisées dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX), on peut citer à titre non limitatif la pyridine, la DMAP et les amines tertiaires,
15 par exemple la triéthylamine, la DIEA, la *N*-méthylpipéridine, la DBU, le DABCO, le DBN et la *N*-méthylmorpholine.

La base préférentiellement utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est la triéthylamine.

Parmi les acides pouvant être utilisés pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V), on peut citer à titre non limitatif l'acide sulfurique concentré,
20 l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique concentré en solution aqueuse, l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique, l'acide bromhydrique concentré en solution dans l'acide acétique et l'acide méthanesulfonique.

L'acide préférentiellement utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique.

La réaction de cyclisation en milieu acide du composé de formule (X) en composé de formule (V) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

- 5 Les composés de formule (VIII) et (X) 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 :

- 10 DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
 DBN : 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
 DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
 DIEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
 DMAP : 4-diméthylaminopyridine
 15 IR : infrarouge

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

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

EXEMPLE 1 : 2-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl] (méthyl)amino]propyl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

On solubilise, dans 230 mL d'acétone, 5,3g (25,5 mmoles) de 1-[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-*N*-méthylméthanamine et 6,8g (25,5 mmoles) de 2-(3-bromopropyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione. On ajoute à cette solution 13g (95 mmoles, 3,7 éq.) de carbonate de potassium. Le mélange est alors chauffé 24 heures à reflux.

25 Après retour à l'ambiante, le carbonate de potassium est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le

résidu est repris à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. On obtient 9,7g de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement = 97%

5 IR : $\nu = 2782, 1770, 1704, 1206, 836, 718 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 2 : *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine

On solubilise 9,7g (24,58 mmoles) de dérivé phtalimide de l'étape précédente dans 100 mL d'éthanol. On ajoute 2,7 mL (36,87 mmoles, 1,5 éq.) d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à
 10 reflux pendant 4 heures. Après retour à l'ambiante, 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (4N) sont ajoutés, le mélange est agité 1 heure à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est alors évaporé (élimination de l'éthanol). Puis la phase aqueuse est lavée 2 fois à l'éther, amenée pH = 9 par ajout à froid d'une solution d'hydroxyde de sodium concentrée. On extrait 3 fois au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont
 15 lavées à l'eau, séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées à sec. On obtient 4,9g de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement = 75%

IR : $\nu = 3366, 3302, 1591 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 3 : *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-(2,2-diméthoxyethyl)-*N*-méthylpropane-1,3-diamine

On met en solution dans 20 mL d'éthanol 1g (3,7 mmoles) de *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine. On ajoute 520 mg (0,45 mL) d'une solution de glyoxal-1,1-diméthyl acétal à 60% dans l'eau puis 100 mg de Pd/C à 10%. Le milieu réactionnel est hydrogéné à pression atmosphérique et
 25 température ambiante pendant 12 heures. On filtre le catalyseur et on évapore à sec le filtrat. On obtient 1,2 g de produit attendu sous la forme d'une huile.

Rendement = 90%

IR : $\nu = 1207, 1508, 834 \text{ cm}^{-1}$.

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

On prépare une solution de 6,3 g (17,9 mmoles) d'acétal de l'étape précédente dans 80 mL de CH_2Cl_2 . On ajoute 5 mL de triéthylamine (35,8 mmoles, 2 éq.) à cette solution qui est alors refroidie à 0°C. On y ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,8 g (17,9 mmoles) de chlorure d'homovératryle dans 40 mL de dichlorométhane. On agite ensuite 3 heures à température ambiante. Le milieu est dilué à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. On obtient 10g d'une huile qui est purifiée sur 500g de gel de silice (éluant = CH_2Cl_2 / EtOH : 90 / 10). On obtient 8,5 g de produit attendu sous forme d'une huile marron.

Rendement = 90%

IR : $\nu = 1627, 1207, 1124, 1071, 1049, 1027 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 5 : 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

A un mélange de 10 mL d'acide acétique et 10 mL d'acide chlorhydrique concentré on ajoute 1 g (1,9 mmole) d'acétal de l'étape précédente à température ambiante. On agite 1 heure à 25°C. La solution est amenée à pH = 9 par addition de glace et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (20%). Le milieu est ensuite extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée à sec. On obtient 1 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 40g de silice (colonne Merck™, éluant = CH_2Cl_2 / EtOH : 95 / 5). On obtient 270 mg de produit attendu sous la forme d'une huile de pureté optique supérieure à 99%.

Rendement = 31%

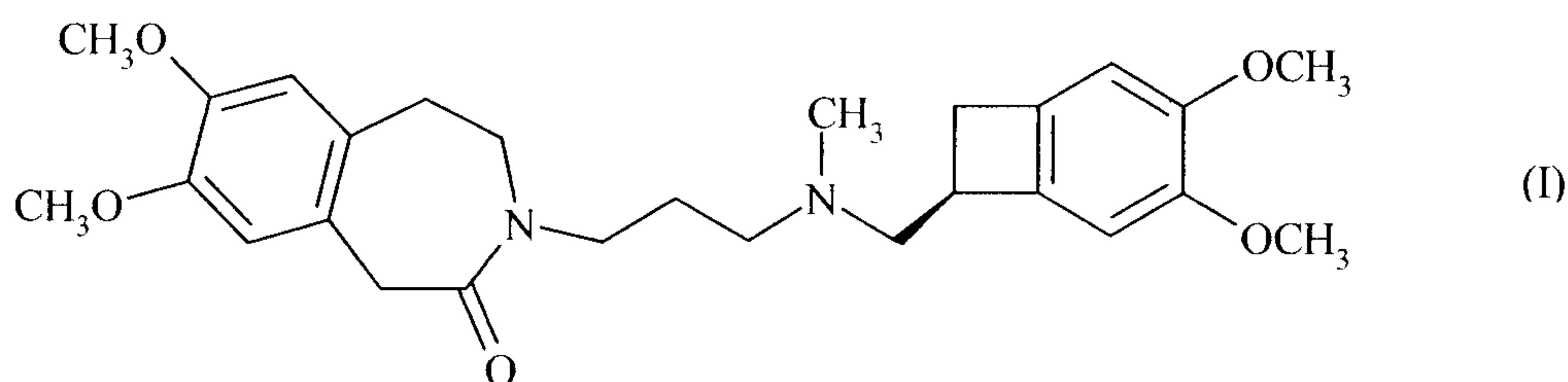
IR : $\nu = 1656, 836, 760 \text{ cm}^{-1}$.

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

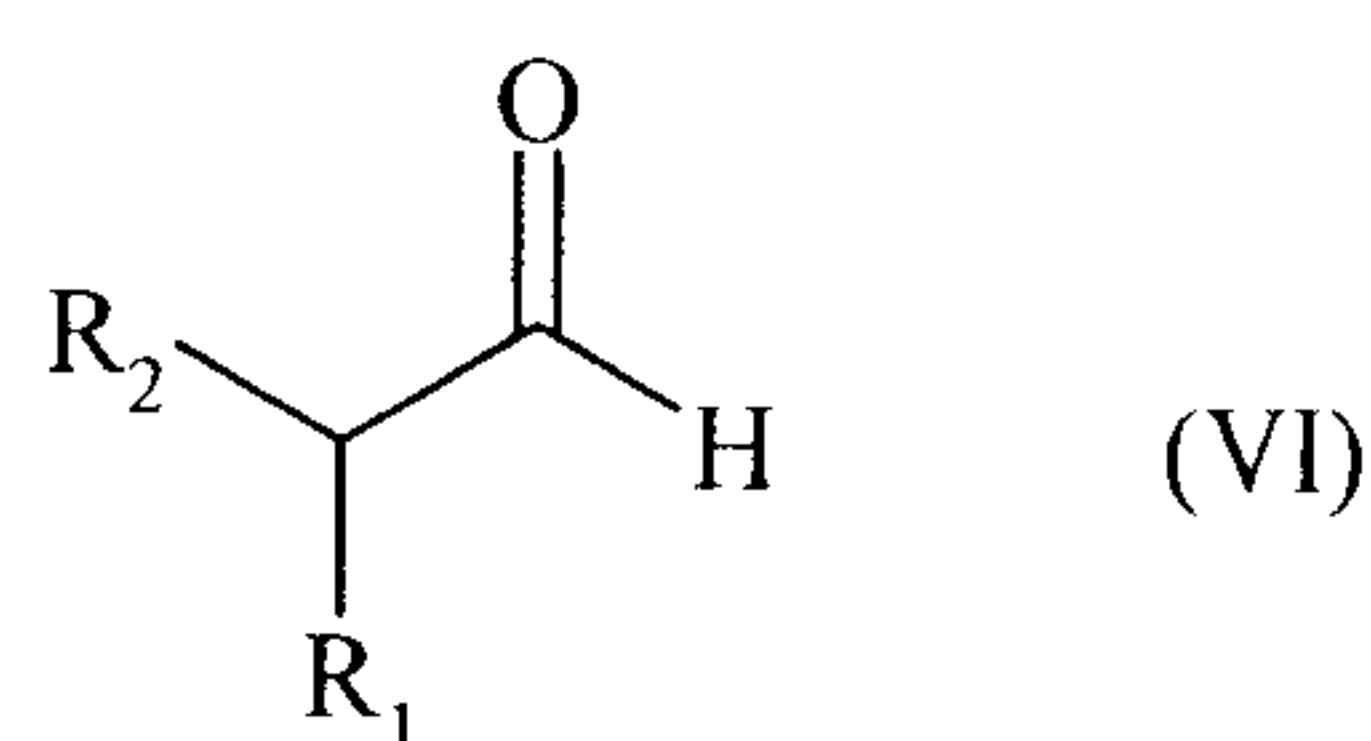
Le composé du titre est obtenu en reproduisant le stade D de l'exemple 1 du brevet EP 0 534 859 à partir du composé de l'Exemple 5.

REVENDICATIONS

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



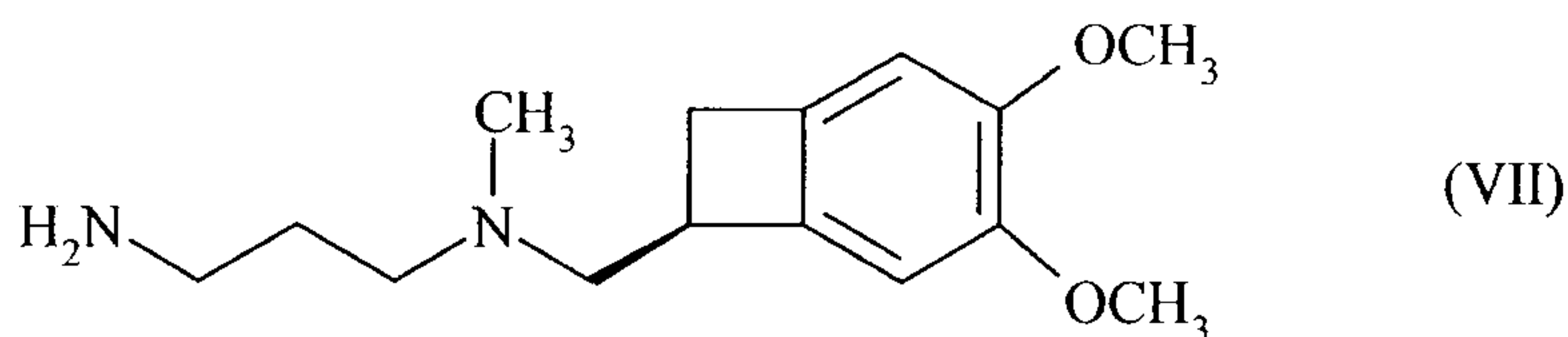
caractérisé en ce le composé de formule (VI):



5

dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

est soumis à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VII) :

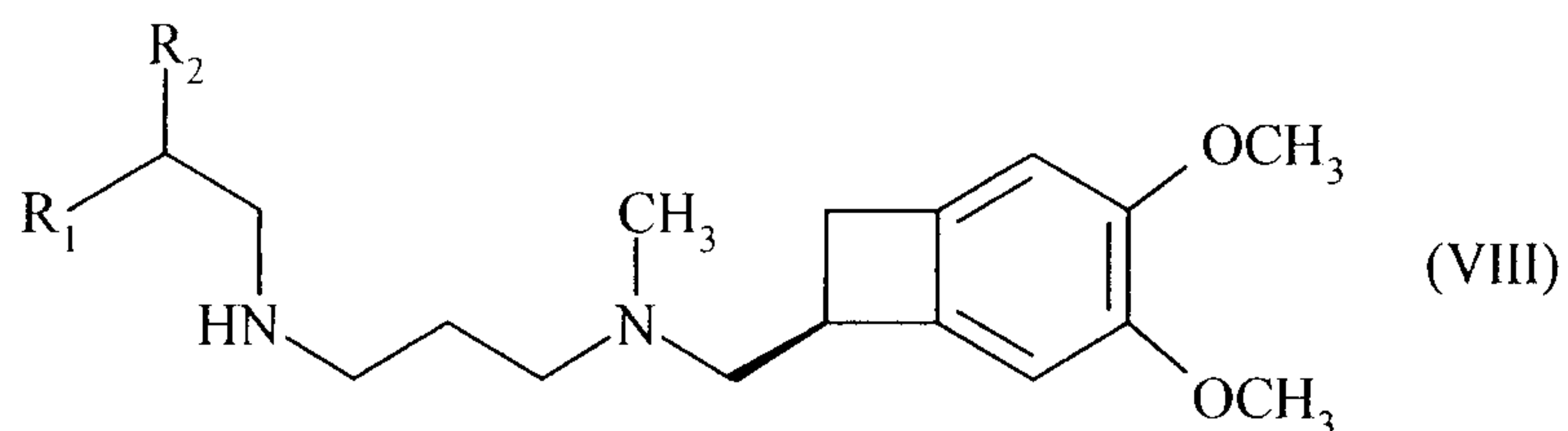


10

en présence d'un agent de réduction,

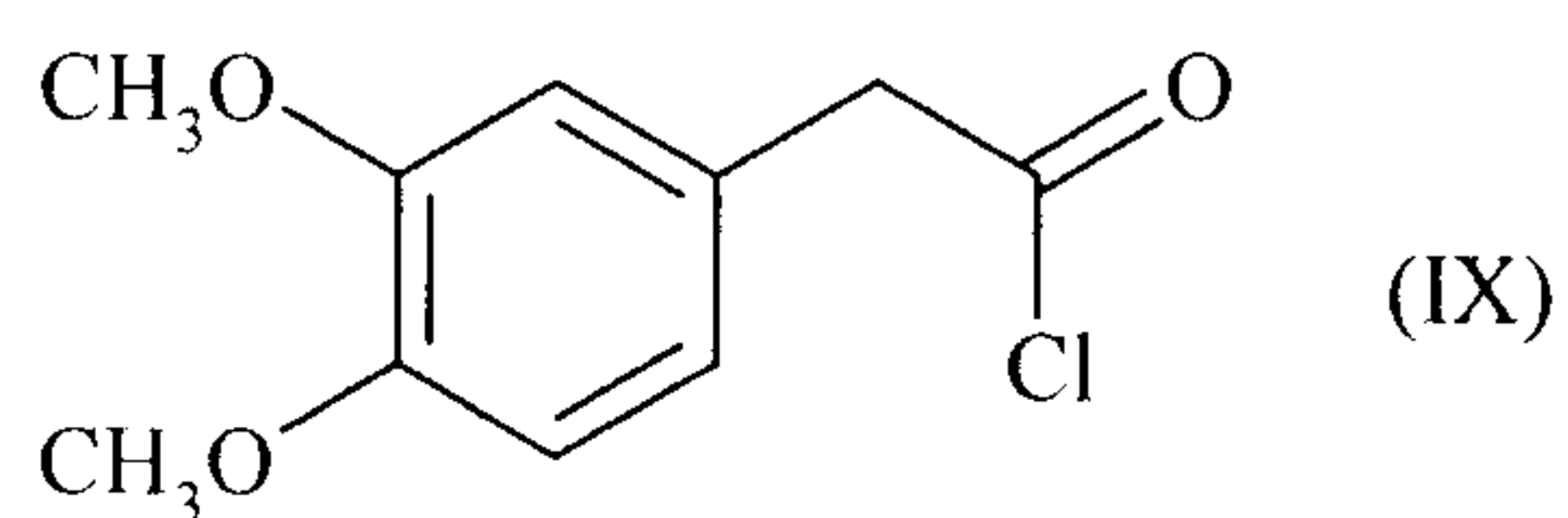
dans un solvant organique, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvant(s) organique(s) et d'eau,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



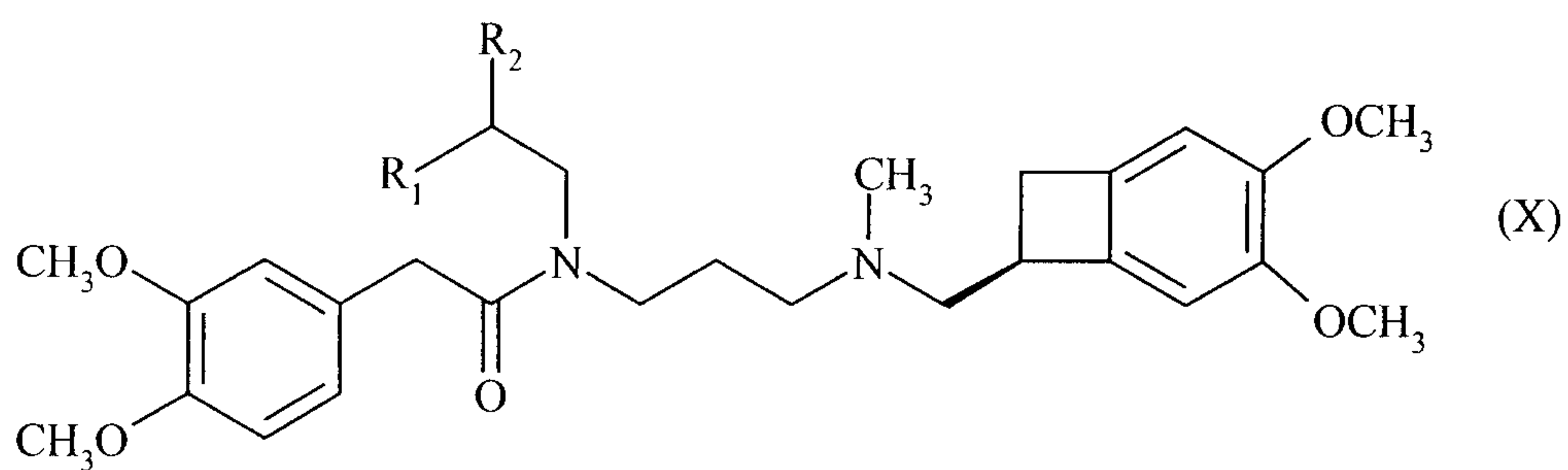
dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de condensation avec le composé de formule (IX) :



5 en présence d'une base dans un solvant organique,

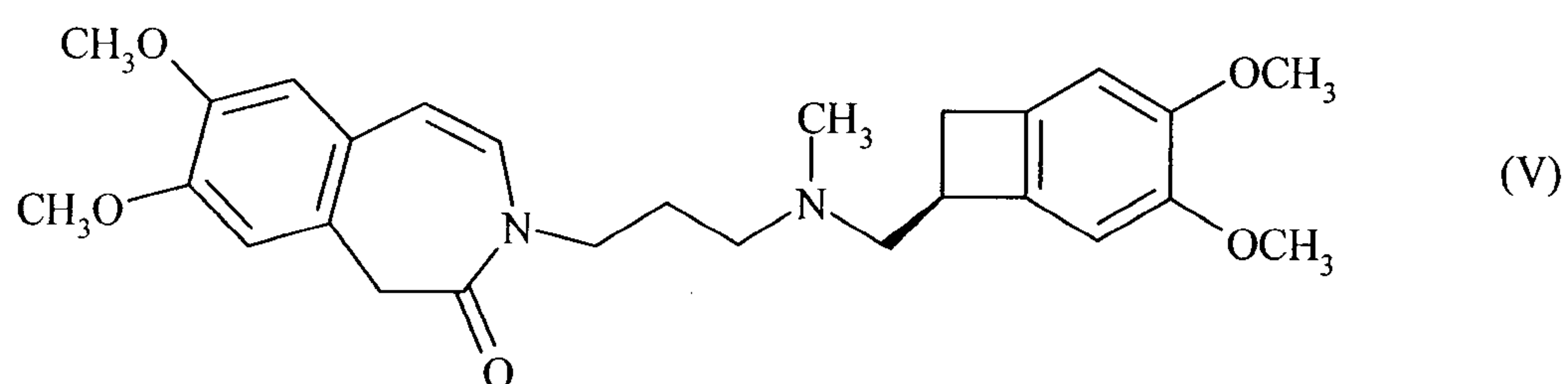
pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de cyclisation en milieu acide pour conduire au composé de

10 formule (V) :



lequel est soumis à une réaction d'hydrogénation pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de réduction utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est choisi parmi le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent de réduction utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est le dihydrogène en présence de palladium sur charbon.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est conduite à une pression de dihydrogène comprise entre 0,5 et 1,5 bar.

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est choisi parmi le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, les acétates et les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le toluène ou le xylène.

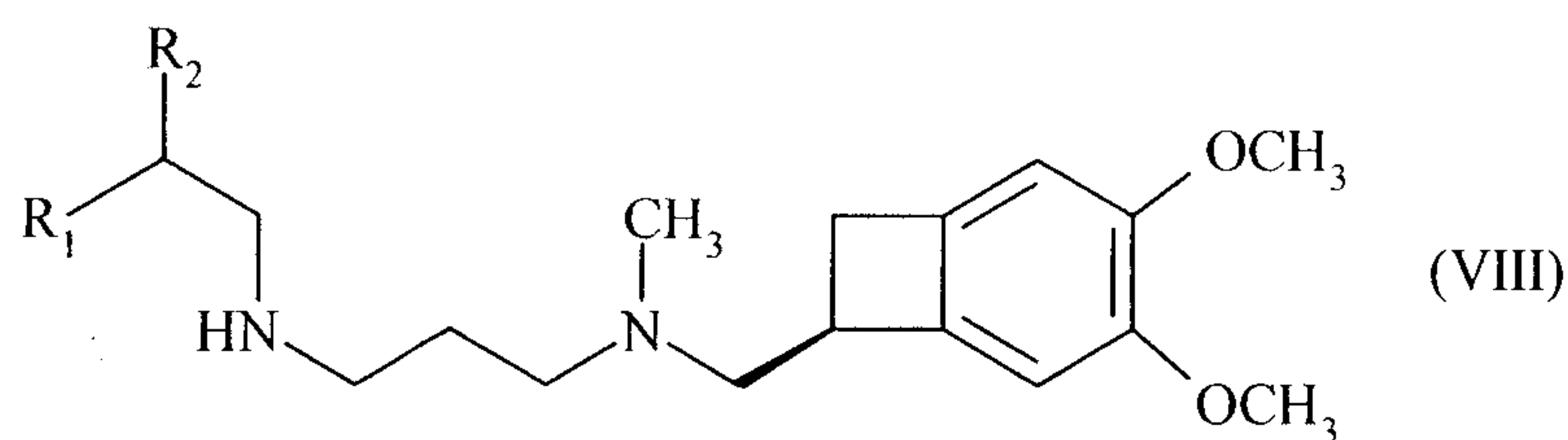
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est constitué par un mélange d'éthanol et d'eau.

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce
5 que le solvant organique utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est choisi parmi le toluène, le dichlorométhane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le chlorobenzène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le dioxane.
9. Procédé de synthèse selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant organique
10 utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est le dichlorométhane.
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.
11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce
15 que la base utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est choisie parmi la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) et une amine tertiaire.
12. Procédé de synthèse selon la revendication 11, caractérisé en ce que la base utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est la triéthylamine.
13. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce
20 que l'acide utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est choisi parmi l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique concentré en solution aqueuse, l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique, l'acide bromhydrique concentré en solution dans l'acide acétique et l'acide méthanesulfonique.

14. Procédé de synthèse selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'acide utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique.

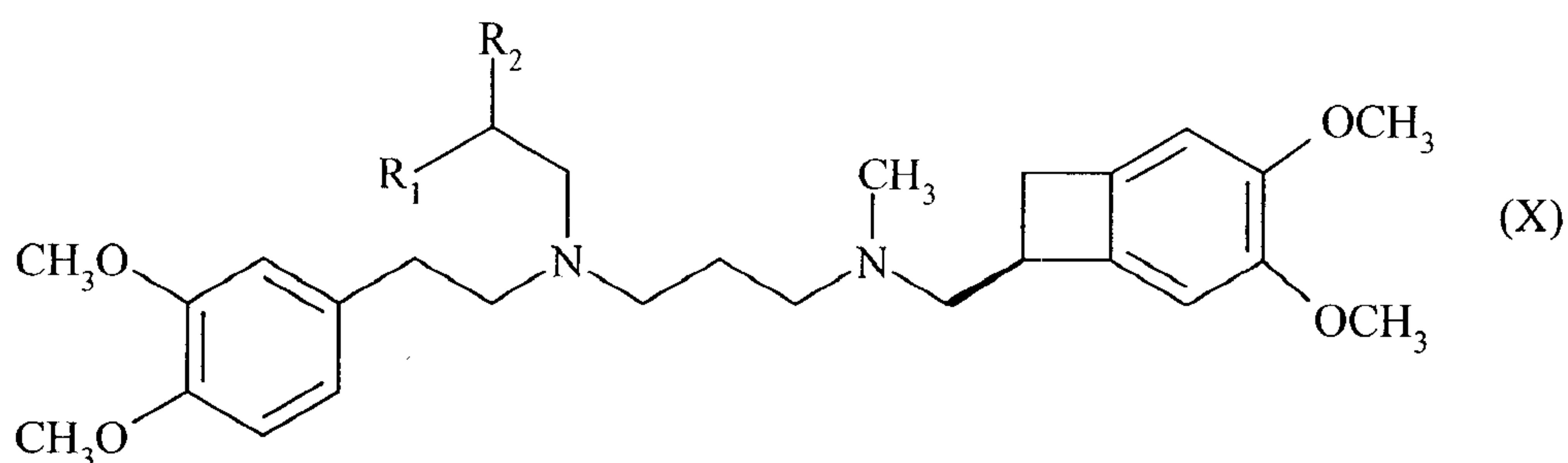
15. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

16. Composé de formule (VIII) :



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1-C_6) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

17. Composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 16.