



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2005/02/07

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2005/10/13

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2010/04/06

(30) Priorité/Priority: 2004/04/13 (FR04 03828)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 405/06* (2006.01),
A61K 31/55 (2006.01), *C07C 217/54* (2006.01),
C07D 223/16 (2006.01)

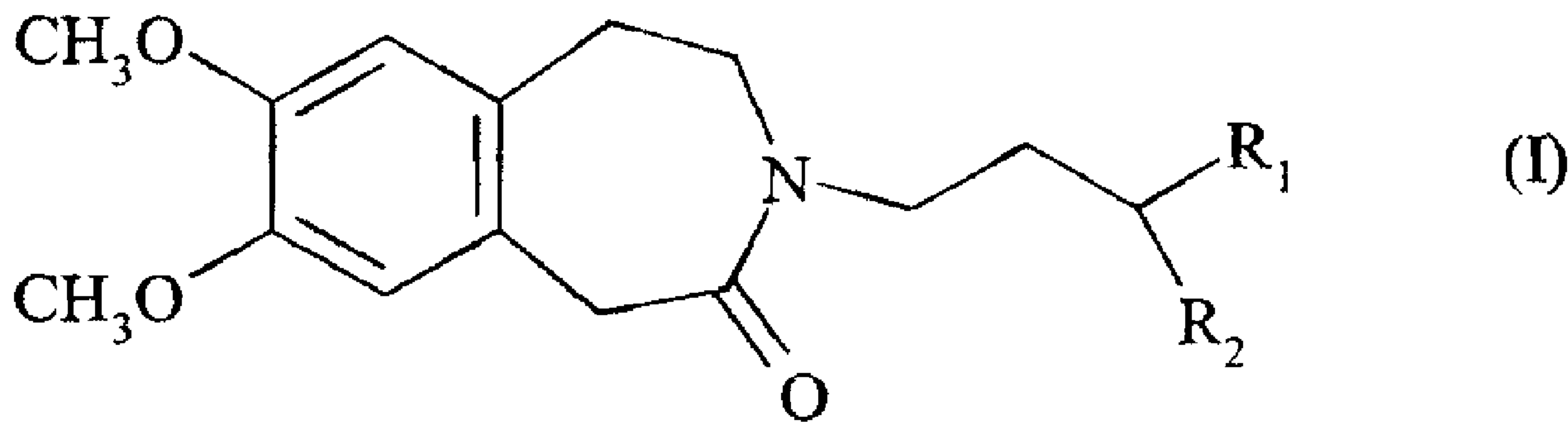
(72) Inventeurs/Inventors:
LERESTIF, JEAN-MICHEL, FR;
LECOUVE, JEAN-PIERRE, FR;
SOUVIE, JEAN-CLAUDE, FR;
BRIGOT, DANIEL, FR

(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DERIVES DE LA 1,3,4,5-TETRAHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE

(54) Title: NEW PROCESS FOR SYNTHESIZING DERIVATIVES OF 1,3,4,5-TETRAHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE AND ITS APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF IVABRADINE AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID ADDITION SALTS



(57) Abrégé/Abstract:

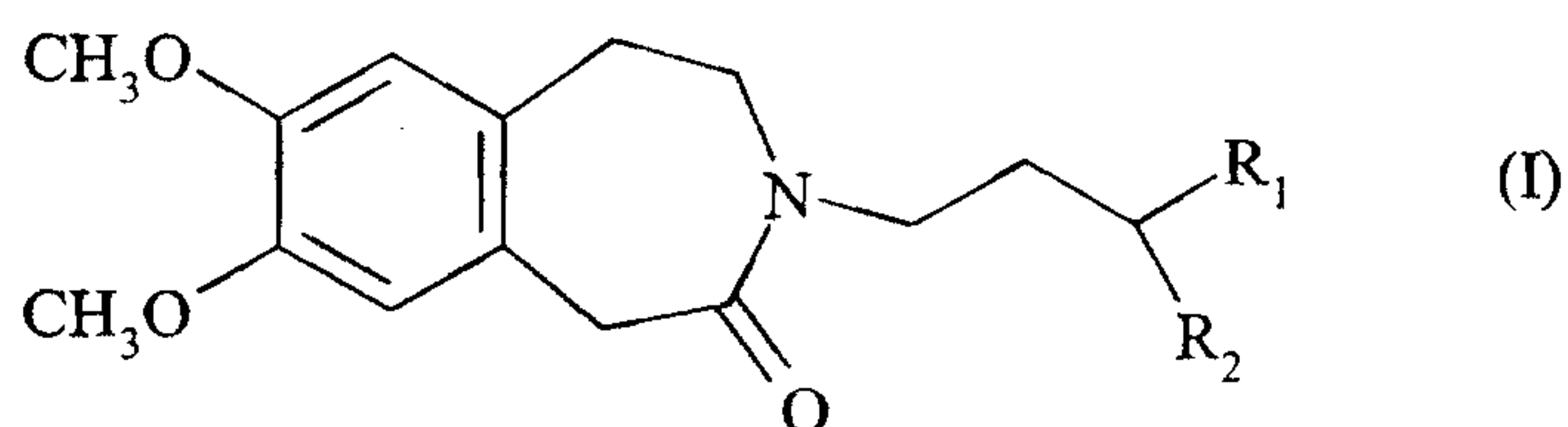
Procédé de synthèse des composés de formule (I) : (voir formule I) dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane. Application à la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

ABREGE

NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DERIVES DE LA 1,3,4,5-TETRAHYDRO-2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE

5

Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C₁-C₈) 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.

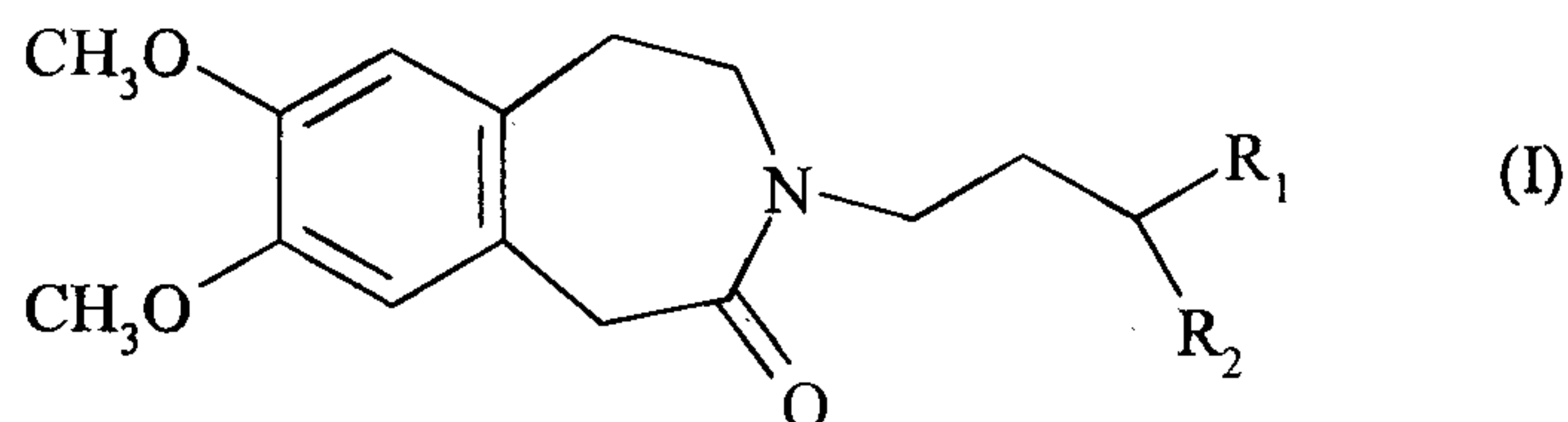
10

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

**NOUVEAU PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE LA 1,3,4,5-TÉTRAHYDRO-
2H-3-BENZAZEPIN-2-ONE, ET APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE
ET DE SES SELS D'ADDITION À UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT
ACCEPTABLE**

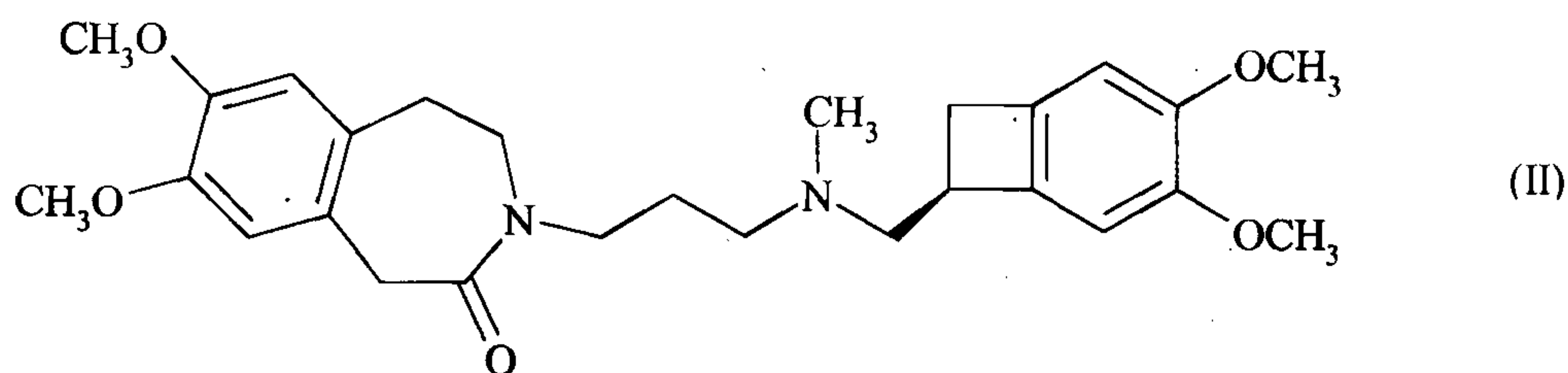
La présente invention concerne un procédé de synthèse de dérivés de la 1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, et leur application à la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de
5 formule (I) :



dans laquelle R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C₁-C₈) 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 Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse de l'ivabradine de formule (II) :



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,

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

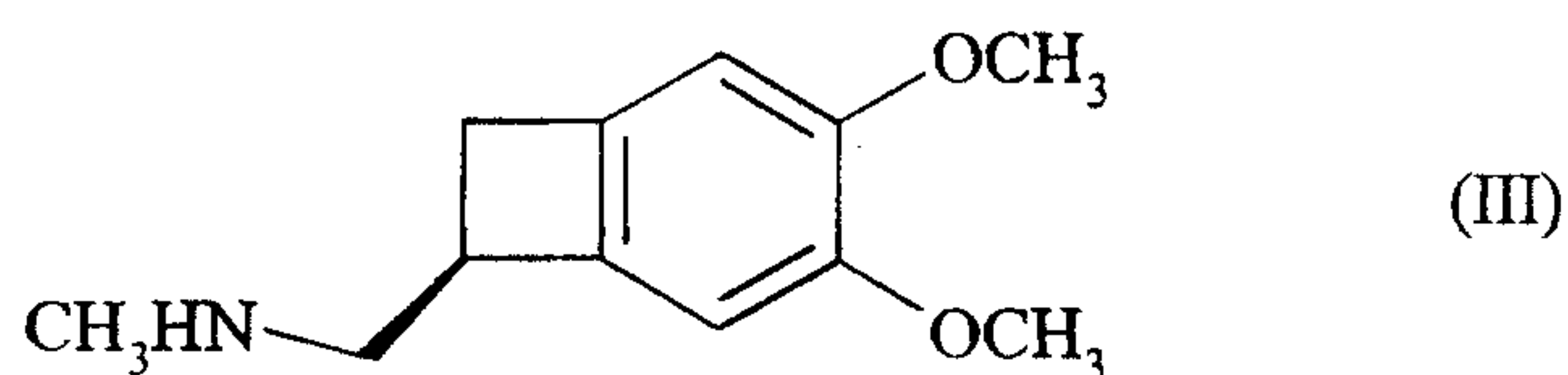
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et

-2-

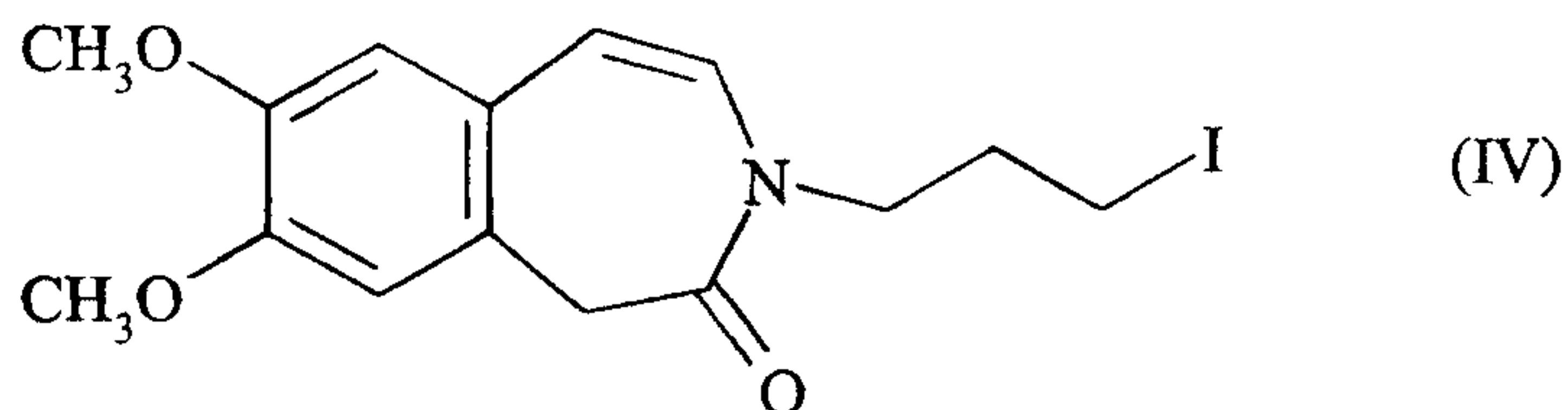
thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires.

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 0534 859.

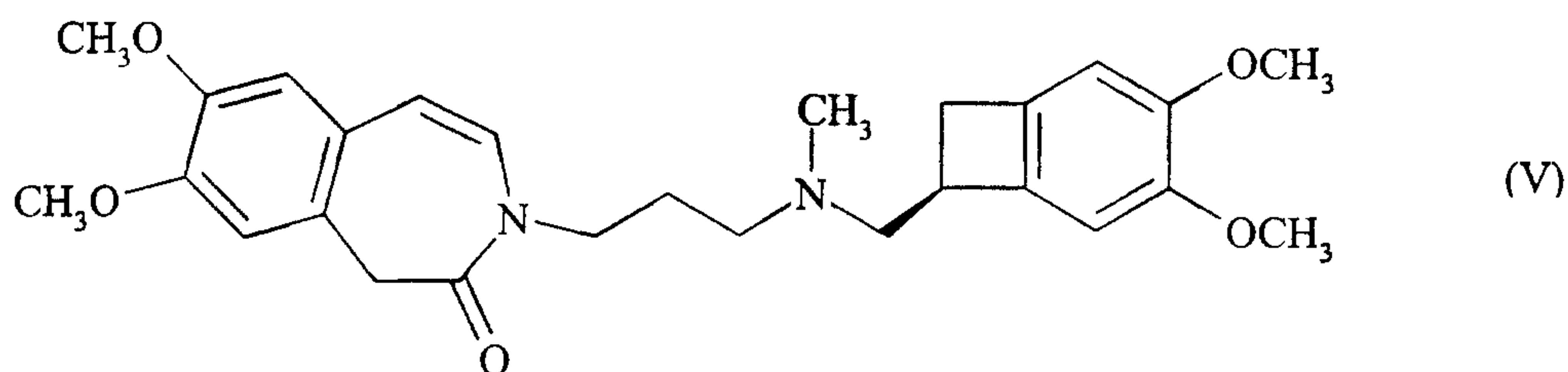
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine par réaction du composé de formule (III) :



avec le composé de formule (IV) :



pour conduire au composé de formule (V) :



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

Cette méthode a l'inconvénient de ne conduire au chlorhydrate de l'ivabradine qu'avec un rendement très faible, inférieur à 17 % sur l'ensemble des 3 étapes.

5 Ce rendement très faible est dû en partie au rendement médiocre de l'étape d'hydrogénation catalytique de la fonction 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one du composé de formule (V) en 1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one correspondante.

10 En effet, dans les conditions utilisées (hydrogénation catalysée par l'hydroxyde de palladium à 10%, à température ambiante, dans l'acide acétique glacial), le rendement de cette réaction de réduction n'est que de 40%.

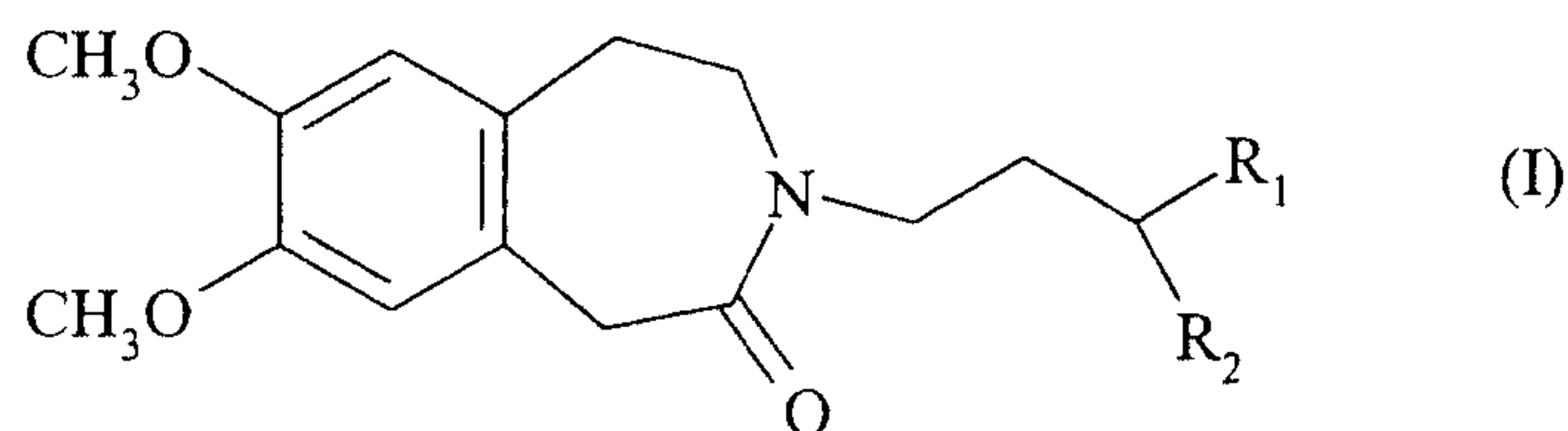
Or, compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de l'ivabradine et de ses sels, il était impératif de pouvoir accéder au dérivé de 1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one de formule (I) avec un procédé industriel performant, et notamment avec un bon rendement.

15 Au vu du rendement médiocre décrit dans EP 0534859 pour la réduction de la fonction 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, une hydrogénation catalytique ne semblait pas pouvoir remplir un tel cahier des charges.

20 La Demanderesse a pourtant trouvé que, de manière surprenante, le choix de conditions réactionnelles bien spécifiques, en particulier du solvant, permettait d'accéder au dérivé de 1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one de formule (I) par hydrogénation catalytique de la 1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one correspondante, avec un très bon rendement.

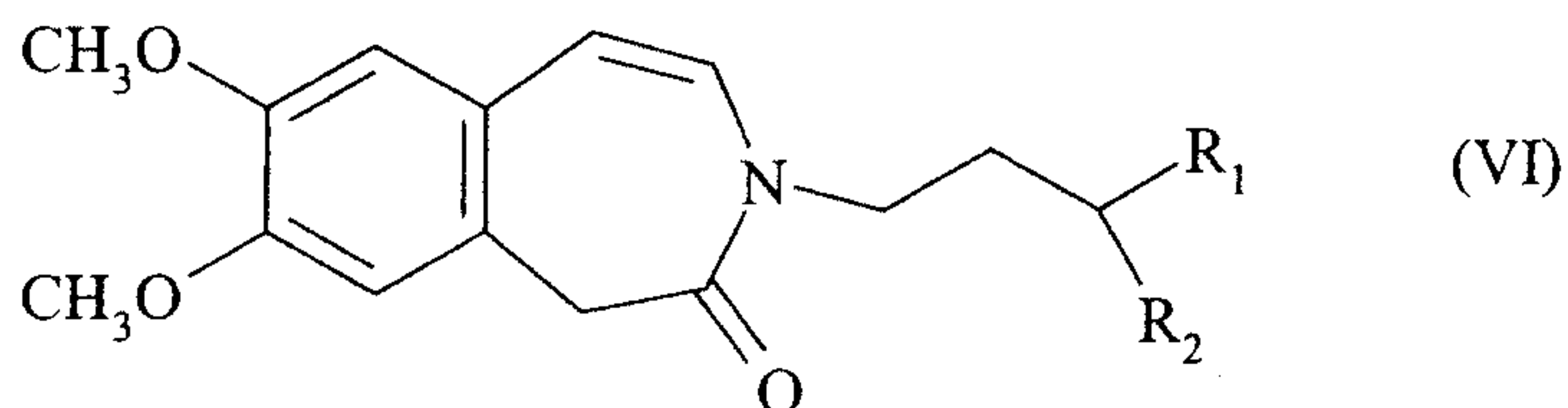
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) :

-4-



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1 - C_8) 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 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VI) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

à une réaction d'hydrogénation catalytique,

dans un solvant non acide,

10 puis que l'on filtre le milieu réactionnel,

pour conduire au composé de formule (I).

Parmi les solvants non acides utilisables pour le procédé de l'invention, on citera à titre non limitatif les acétates, les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le tétrahydrofurane, le toluène, le dichlorométhane et le xylène.

Parmi les catalyseurs utilisables pour le procédé de l'invention, on peut citer à titre non limitatif le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

Le catalyseur préféré est le palladium sur charbon.

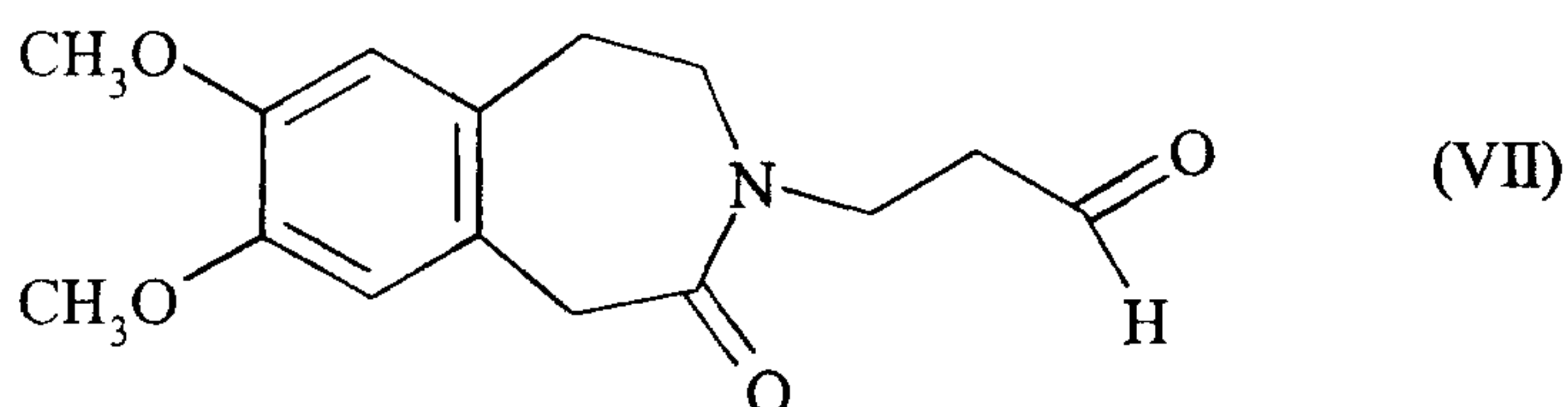
- 5 La température de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 20 et 100°C, plus préférentiellement entre 40°C et 80°C, encore plus préférentiellement entre 45 et 65°C.

- 10 La pression d'hydrogène lors de la réaction d'hydrogénation du composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 1 et 220 bars, plus préférentiellement entre 1 et 100 bars, encore plus préférentiellement entre 1 et 30 bars.

Dans le procédé selon l'invention, les composés de formule (VI) préférentiellement utilisés sont les composés de formule (VIa), cas particuliers des composés de formule (VI) pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

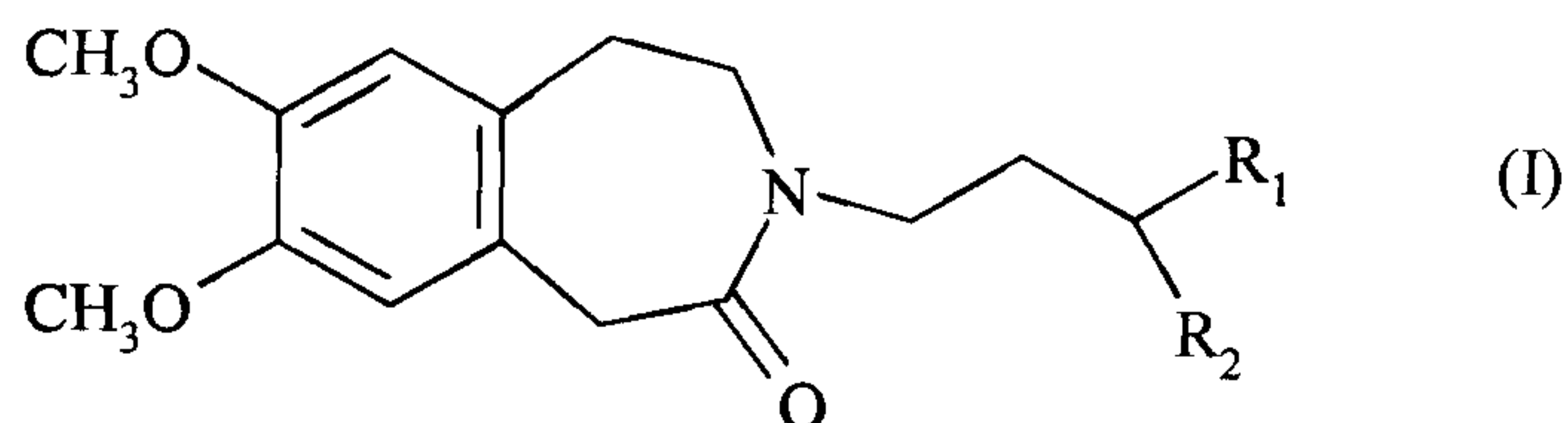
- 15 Les composés de formule (I) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

- 20 A titre d'exemple, la déprotection du diacétal de formule (I) conduit à l'aldéhyde de formule (VII) :

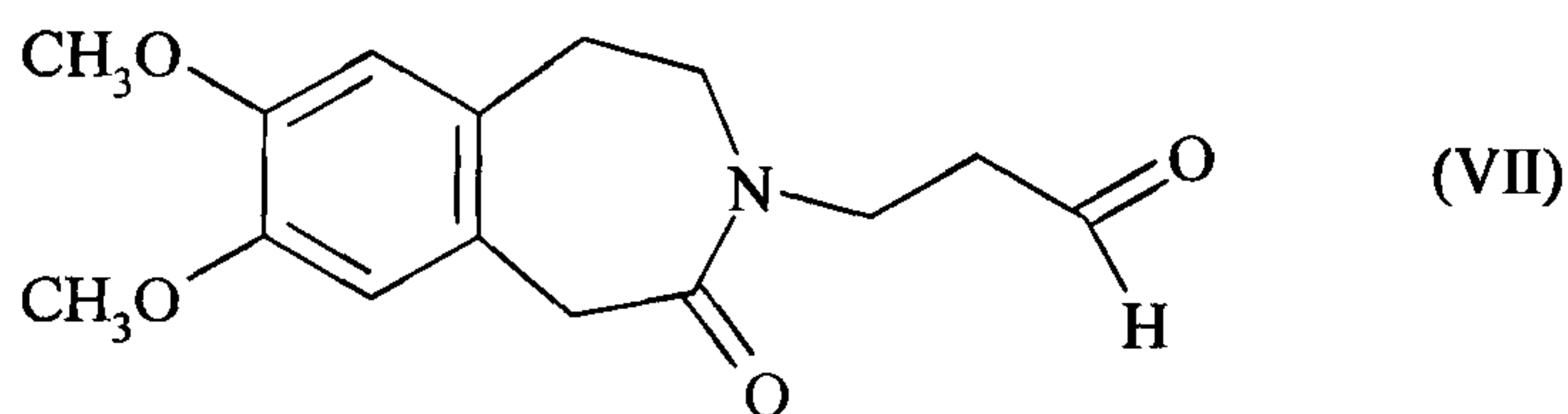


qui est mis en réaction avec la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine dans des conditions d'amination réductrice, pour conduire à l'ivabradine.

Un aspect de l'invention vise donc un procédé de synthèse de l'ivabradine, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de ses hydrates, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule (I), selon le procédé de l'invention :



dans laquelle R₁ et R₂, sont tels que définis précédemment,
 10 qu'on le déprotège pour conduire à l'aldéhyde de formule (VII):



et que l'on traite avec la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-N-méthylméthanamine dans des conditions d'amination réductrice, pour conduire à l'ivabradine qui est éventuellement transformé en ses sels pharmaceutiquement acceptables ou ses hydrates.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.

20 **EXEMPLE :** 3-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one

6a

Dans un hydrogénateur, charger 100 g de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one, 500 ml d'isopropanol et 10 g de Pd/C. Purger à l'azote puis à l'hydrogène, chauffer à 60°C, puis hydrogéner à cette température sous une pression de 1 bar pendant 4h.

5 Filtrer le milieu réactionnel à 60°C afin d'éliminer le catalyseur.

Rincer avec 2 x 50 ml d'isopropanol.

Refroidir à 50°C et ajouter 200 ml de tert-butyl méthyl éther (MTBE).

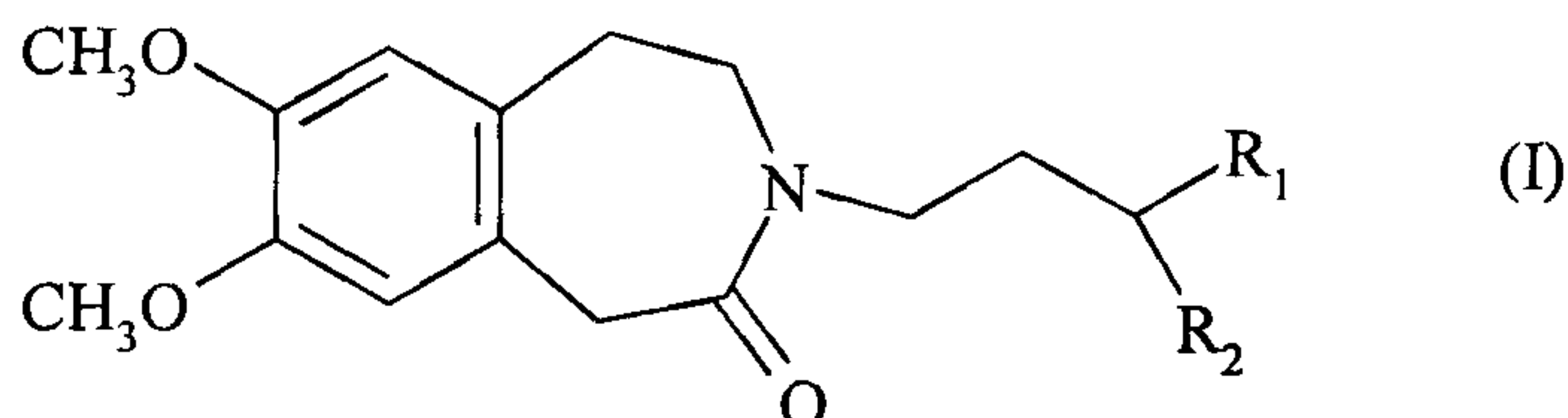
Refroidir à 20°C puis glacer à 5°C pendant 1h00.

Filtrer les cristaux obtenus à 5°C. Sécher jusqu'à poids constant.

10 Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 88 %, et une pureté chimique supérieure à 98 %.

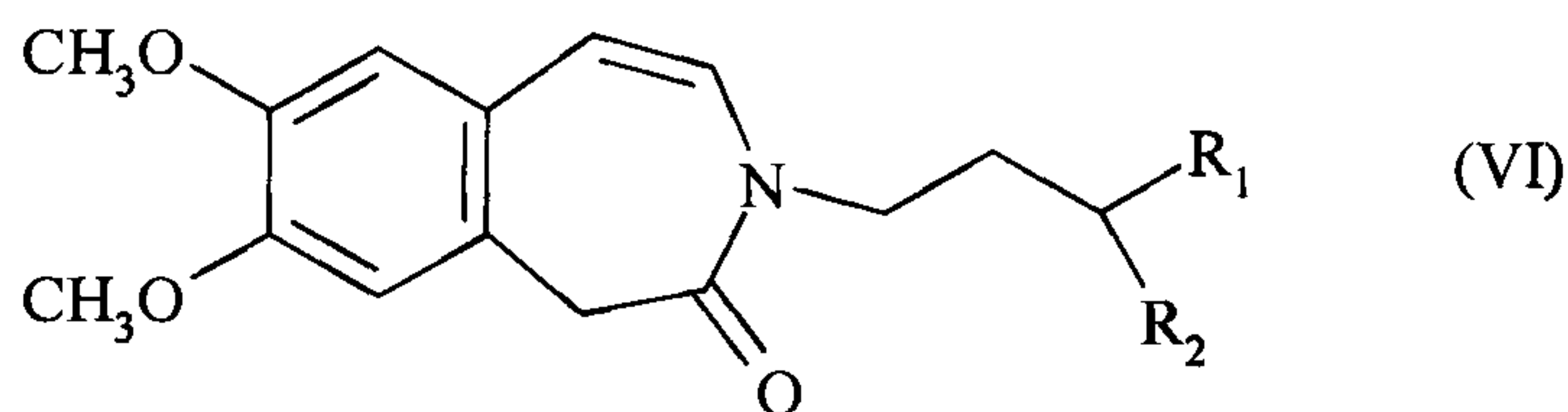
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1 - C_8) 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,

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



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

à une réaction d'hydrogénation catalytique,

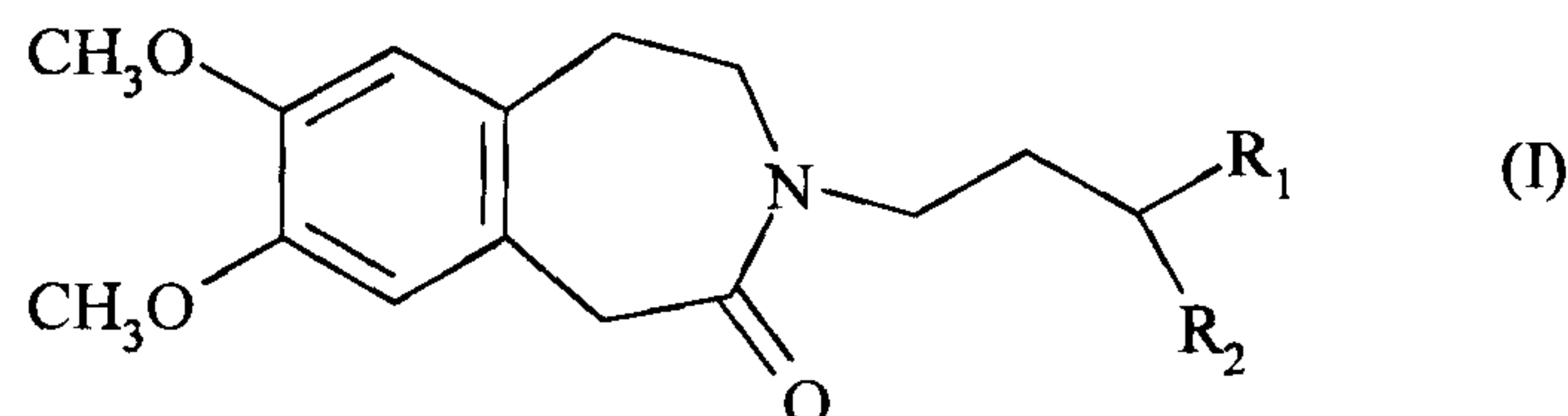
dans un solvant non acide,

puis que l'on filtre le milieu réactionnel,

pour conduire au composé de formule (I).

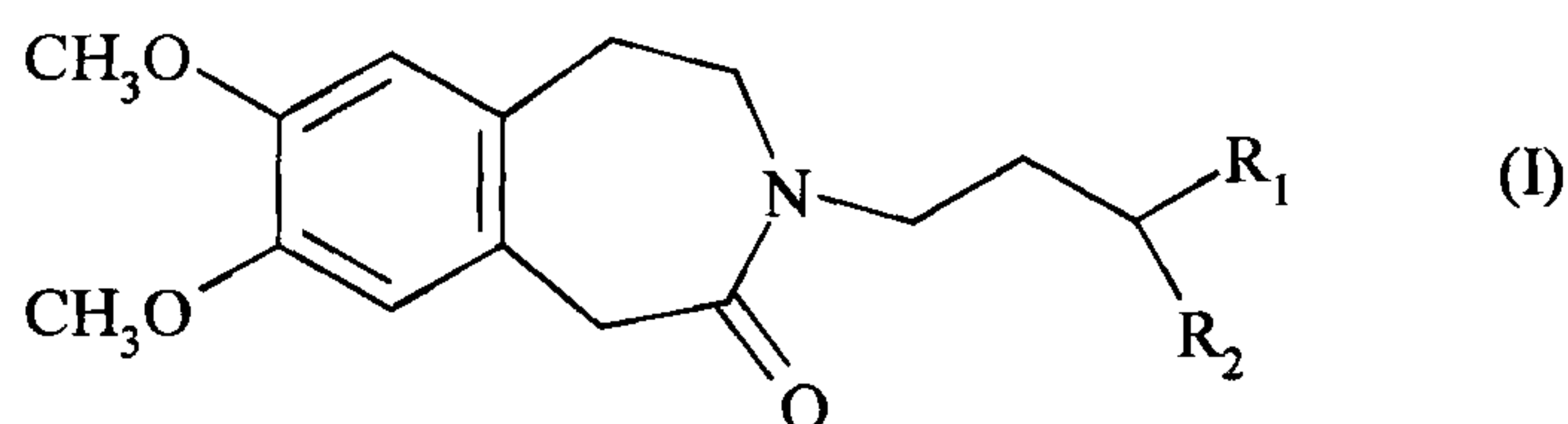
2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation catalytique du composé de formule (VI) est réalisée avec un catalyseur qui est le palladium sur charbon.
3. Procédé de synthèse selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation catalytique du composé de formule (VI) est réalisée à une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 220 bars.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation catalytique du composé de formule (VI) est conduite dans un solvant alcoolique.
5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant alcoolique est l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la température de la réaction d'hydrogénation catalytique est comprise entre 20 et 100°C.
7. Procédé de synthèse selon la revendication 6, caractérisé en ce que la température de la réaction d'hydrogénation catalytique est comprise entre 40 et 80°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que dans le composé de formule (VI), R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

9. Composé de formule (I) :

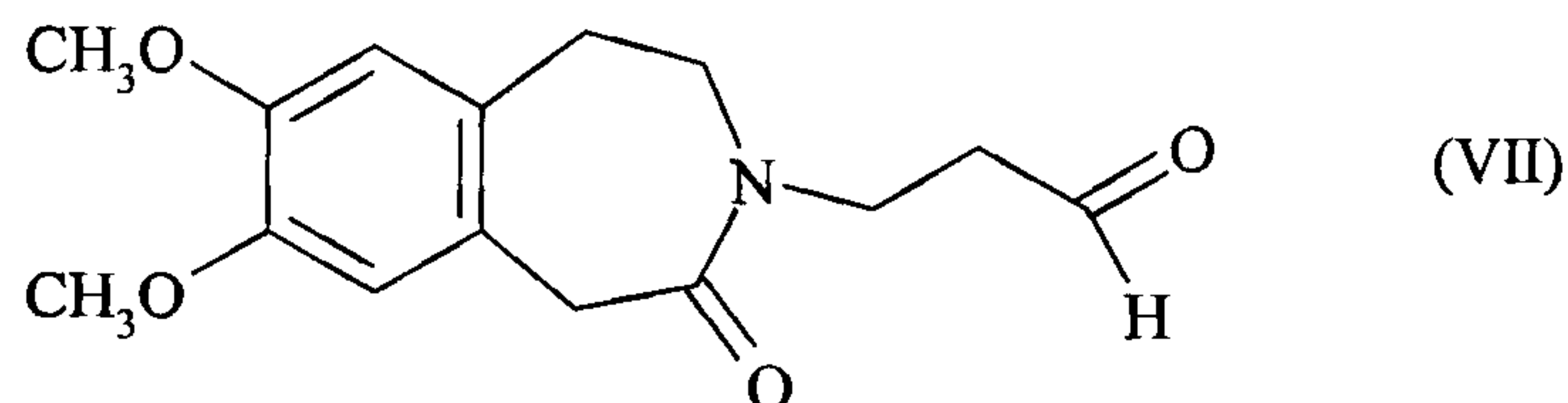


dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkoxy (C_1-C_8) linéaire ou ramifié, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 9, caractérisé en ce que R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.
11. Procédé de synthèse de l'ivabradine, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de ses hydrates, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule (I), selon le procédé de la revendication 1 :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis dans la revendication 1, qu'on le déprotège pour conduire à l'aldéhyde de formule (VII) :



et qu'on le traite avec la (7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl-N-méthylméthanamine dans des conditions d'amination réductrice, pour conduire à l'ivabradine qui est éventuellement transformé en ses sels pharmaceutiquement acceptables ou en ses hydrates.

