(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
3 octobre 2013 (03.10.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/144500 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 223/16 (2006.01) *C07C 229/34* (2006.01)
C07C 215/08 (2006.01) *C07C 255/43* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2013/050654

(22) Date de dépôt international :
26 mars 2013 (26.03.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
12/52728 27 mars 2012 (27.03.2012) FR

(71) Déposant : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35 Rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).

(72) Inventeurs : **LE FLOHIC, Alexandre**; 25 Rue des Jardins, F-76640 Fauville en Caux (FR). **GRANDJEAN, Mathieu**; 7 Chemin Du Bois Du Roi, F-76170 La Frenaye (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

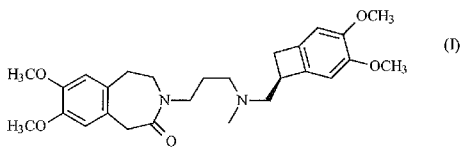
— *relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii))*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

(54) **Title** : NOVEL METHOD FOR SYNTHESIZING IVABRADINE AND ITS ADDITION SALTS WITH A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID

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



(I)

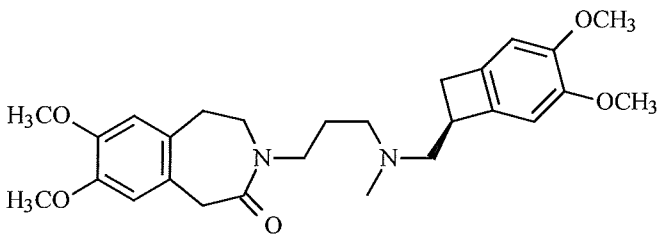
(57) **Abstract** : The invention relates to a method for synthesizing ivabradine of formula (I) and its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

(57) **Abrégé** : Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) : et sels d'addition à un acide phamiaceutiquement acceptable.

WO 2013/144500 A1

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

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



(I)

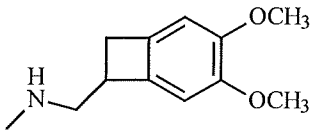
ou 3-{3-[{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino] propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one,

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

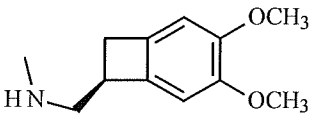
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement 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.

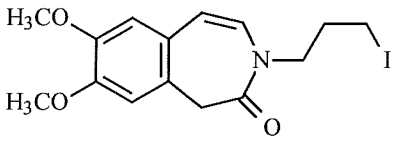
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :


(II)

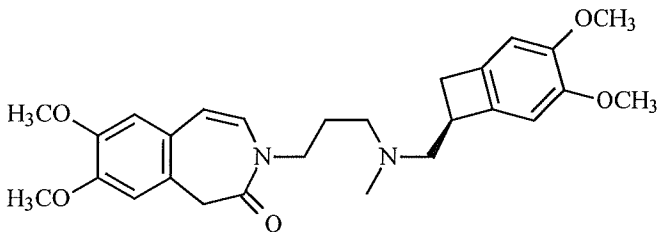
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (III) :


(III)

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


(IV)

pour conduire au composé de formule (V) :

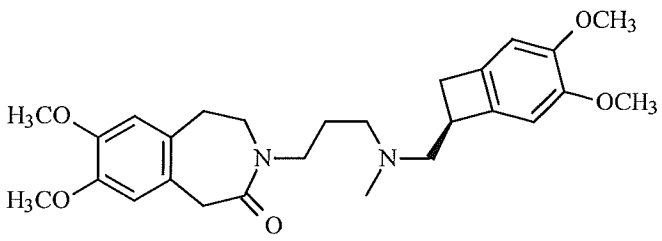

(V)

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

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

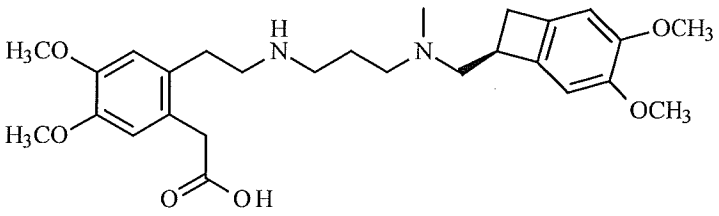
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, conduisant à l'ivabradine avec un bon rendement.

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



(I)

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



(VI)

est soumis à une réaction de lactamisation,

en présence d'un agent de couplage et d'une base,

dans un solvant organique,

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

Parmi les agents de couplage pouvant être utilisés pour la réaction de lactamisation du composé de formule (VI), 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 la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est le chlorure de thionyle.

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

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif la triéthylamine, la diisopropyléthylamine et la pyridine.

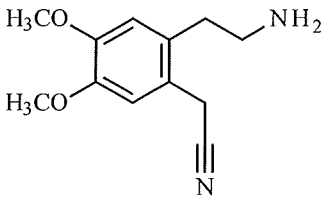
La base préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est la triéthylamine.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, l'acétone et le toluène.

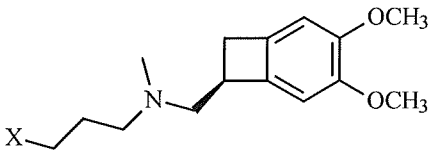
Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est le dichlorométhane.

La réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 °C et 40 °C.

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


(VII)

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

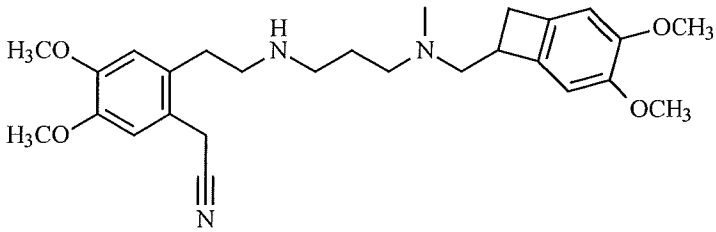

(VIII)

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

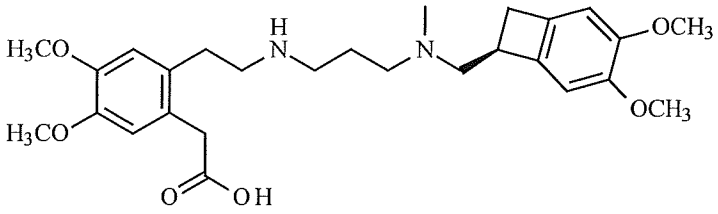
en présence d'une base,

dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (IX) :

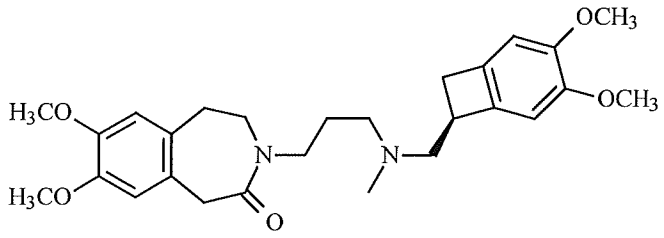

(IX)

lequel est hydrolysé en composé de formule (VI), par l'action d'une base dans un mélange de solvant organique et d'eau :



(VI)

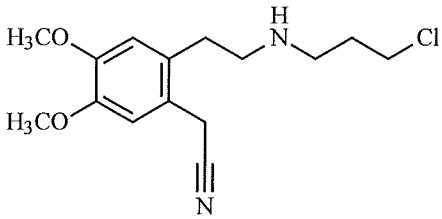
lequel est transformé en ivabradine de formule (I) :



(I)

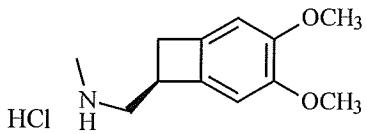
selon le procédé décrit plus haut.

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



(X)

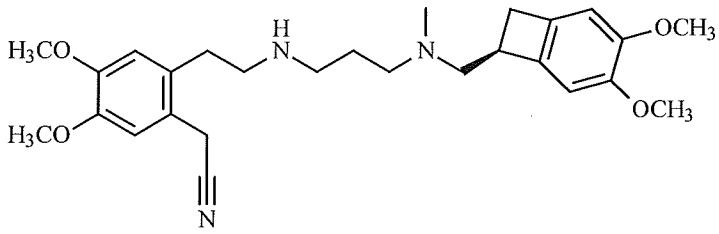
qui est mis en réaction avec le chlorhydrate du composé de formule (III) :



en présence d'une base,

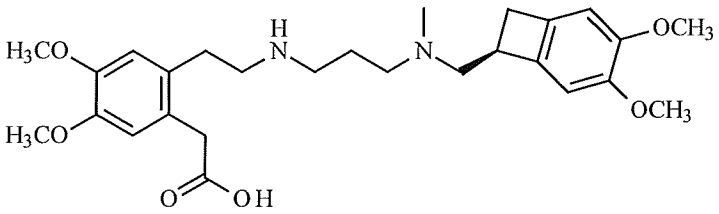
dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (IX) :



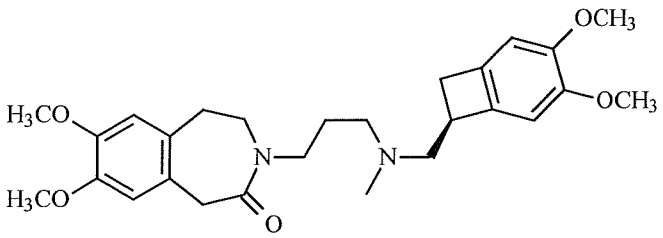
(IX)

lequel est hydrolysé en composé de formule (VI), par l'action d'une base dans un mélange de solvant organique et d'eau :



(VI)

lequel est transformé en ivabradine de formule (I) :



(I)

selon le procédé décrit plus haut.

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) , 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.

La base préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est la triéthylamine.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III), on peut citer à titre non limitatif l'acétonitrile, l'acétone, la méthyléthylcétone (MEK), le dimethylformamide (DMF), la *N*-methylpyrrolidone (NMP) et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est l'acétonitrile.

La réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 20°C et 100°C.

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de lithium et l'hydroxyde de barium.

La base préférentiellement utilisée pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est l'hydroxyde de sodium.

Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est un solvant alcoolique.

Parmi les solvants alcooliques pouvant être utilisés pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et le butanol.

Le solvant alcoolique préférentiellement utilisé pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est l'éthanol.

L'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0° C et 110°C.

Les composés de formule (VI), (IX) et (X) ainsi que le 3-[{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]-1-propanol, l'oxalate du *N*-{2-[2-(cyanométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-β-alaninate d'éthyle et le (2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]éthyl}-4,5-diméthoxyphényl)acétonitrile 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 :
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
PF : point de fusion
THF : tétrahydrofurane

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).

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

PREPARATION A :

***N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

A une solution de 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthanamine (50 g, 276 mmoles) dans 350 mL d'acétate d'éthyle agitée à température ambiante, est ajoutée, goutte à goutte, une solution d'anhydride trifluoroacétique (46,1 mL, 330 mmoles) dans 40 mL d'acétate d'éthyle. Après 1h de contact à température ambiante, le milieu est hydrolysé par 100 mL d'eau. La phase organique est lavée avec un mélange eau/triéthylamine (100 mL/38,5 mL), 100 mL de solution aqueuse saturée de NaCl puis séchée sur $MgSO_4$ et mise à sec à sec pour obtenir 65,8 g d'un solide beige correspondant au produit du titre.

Rendement : 86%

PF: 93°C

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 2,86 ppm (2H, t) – 3,62 ppm (2H, q) – 3,89 ppm (6H, s) – 6,52 ppm (NH) – 6,71 ppm et 6,84 ppm (3H, m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 34,4 ppm (CH_2) – 41,3 ppm (CH_2) – 55,8 ppm ($2CH_3$) – 111,6 ppm et 111,8 ppm (2CH) – 115,8 ppm (CF_3, q, $^1J(^{19}F-^{13}C)$=288Hz) – 120,7 ppm (1CH) – 130,0 ppm, 147,9 ppm et 149,1 ppm (3 Cq) – 157,5 ppm (C=O, $^2J(^{19}F-^{13}C)$=37Hz).

PREPARATION B :

***N*-{2-[2-(chlorométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide**

Dans un tricol, mélanger le *N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide (35 g, 126 mmoles), le formaldéhyde aqueux à 37 % (776 mL, 1,014 mole) dans 120 mL de dichlorométhane à 0°C. A ce mélange biphasique ajouter lentement à 0°C, 345 mL de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 % et chauffer à 40°C. Après 3h de contact, hydrolyser le milieu par 250 mL d'eau et laver la phase aqueuse par du dichlorométhane (2 x 100 mL). Réunir les phases organiques, les sécher sur $MgSO_4$ et mettre à sec sous vide pour obtenir une meringue beige (38,2 g). Le produit obtenu est recristallisé dans le toluène pour obtenir 31,5 g d'une poudre blanche correspondant au produit du titre.

Rendement : 77%

PF : 140°C

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 2,89 ppm (2H, t) – 3,58 ppm (2H, q) – 3,79 ppm (3H, s) – 3,81 ppm (3H,s) – 4,54 ppm (2H, s) – 6,45 ppm (NH) – 6,60 ppm (1H, s) – 6,77 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 31,0 ppm (CH_2) – 40,8 ppm (CH_2) – 44,4 ppm (CH_2) – 55,9 ppm (CH_3) – 56,0 ppm (CH_3) – 112,7 ppm (CH) – 113,6 ppm (CH) – 115,8 ppm (CF_3, q, $^1J(^{19}F-^{13}C)$=288Hz) – 127,7 ppm, 129,1 ppm, 148,0 ppm et 150,0 ppm (4 Cq) – 157,6 ppm (C=O, $^2J(^{19}F-^{13}C)$=37Hz).

PREPARATION C :

***N*-{2-[2-(cyanométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide**

Dans un tricol, agiter à température ambiante une suspension de cyanure de sodium (9,8 g, 200 mmoles) dans 160 mL de DMSO. A la suspension ajouter, goutte à goutte, une solution de *N*-{2-[2-(chlorométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide (26 g, 79,8 mmoles) dans 80 mL de DMSO.Après 1h30 de contact à température ambiante, hydrolyser le milieu par 300 mL d'eau et extraire le milieu par du dichlorométhane (3 x 150 mL). Réunir les phases organiques et les laver avec une solution aqueuse à 10 % de NaOAc (150mL), une solution aqueuse saturée de NaCl (4 x 150 mL), puis les sécher sur $MgSO_4$ et mettre à sec sous vide. Le produit obtenu est recristallisé dans le toluène (66 mL) pour obtenir 12,8 g d'une poudre blanche correspondant au produit du titre.

Rendement : 51%

PF : 131°C

RMN ^1H (DMSO, 400MHz) : 2,78 ppm (2H, t) – 3,38 ppm (2H, q) – 3,73 ppm (6H, s) – 3,91 ppm (2H, s) – 6,80 ppm (1H, s) – 6,95 ppm (1H, s) – 9,52 ppm (NH, t).

RMN ^{13}C (DMSO, 100MHz) : 19,8 ppm (CH_2) – 31,0 ppm (CH_2) - 39.6 ppm (CH_2) - 55.4 ppm (CH_3) - 55.5 ppm (CH_3) - 113.1 ppm (CH) - 113.7 ppm (CH) - 115.9 ppm (CF_3, q, $^1J(^{19}F-^{13}C)$=288Hz) - 119.3 ppm, 121.2 ppm, 129.0 ppm, 147.5 ppm et 148.2 ppm (5 Cq) - 156.2 ppm (C=O, $^2J(^{19}F-^{13}C)$=36Hz).

PREPARATION D :

[2-(2-aminoéthyl)-4,5-diméthoxyphényl]acétonitrile

Chauffer à 50°C un mélange de *N*-{2-[2-(cyanométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide (20,5 g, 64,8 mmoles), d'éthanol (160 mL), de carbonate de potassium (13,2g, 97,2 mmoles) et d'eau (40 mL). Après 1h30 de contact, extraire le milieu en ajoutant 200 mL de dichlorométhane et 100 mL de solution aqueuse saturée de NaCl. Extraire la phase aqueuse par 100 mL de dichlorométhane. Réunir les phases organiques, les laver avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), les sécher sur $MgSO_4$ et mettre à sec sous vide pour obtenir 10 g d'une huile jaune correspondant au produit du titre.

Rendement : 70%

PF : 78°C

RMN ^1H (DMSO, 400MHz) : 2,61 ppm (2H, m) – 2,72 ppm (2H, m) – 3,40 à 3,00 (NH_2+HDO) – 3,72 ppm (3H, s) –3,73 ppm (3H, s) – 3,90 ppm (2H, s) – 6,81 ppm (1H, s) – 6,92 ppm (1H, s)

RMN ^{13}C (DMSO, 100MHz) : 20,0 ppm (CH_2) – 35,9 ppm (CH_2) – 42,9 ppm (CH_2) – 55,5 ppm (CH_3) – 55,6 ppm (CH_3) - 113.0 ppm (CH) – 113,7 ppm (CH) – 119,6 ppm, 121,0 ppm, 131,0 ppm, 147,1 ppm et 148,3 ppm (5 Cq).

PREPARATION E :

3-[{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]-1-propanol

Chauffer à 50°C un mélange de chlorhydrate de [(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-*N*-méthylméthanamine (20 g, 82 mmoles), triéthylamine (34,2 mL, 246 mmoles) et 3-bromo-1-propanol (14,8g, 107 mmoles) dans 100 mL THF avec 5 % de DMF. Après 24h de contact, hydrolyser le milieu par 80 mL d'eau et extraire avec 80 mL de dichlorométhane. Laver la phase organique avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5 x 60 mL), la sécher sur $MgSO_4$ et mettre à sec pour obtenir 23,7 g d'une huile jaune correspondant au produit du titre.

Rendement : 96%

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 1,66 ppm (2H, m) – 2,31 ppm (3H, s) – 2,50 à 2,70 ppm (5H, m) – 3,21 ppm (1H, dd) – 3,54 ppm (1H, m) – 3,77 ppm (6H, s et 2H, m) – 6,62 ppm (1H, s) – 6,69 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 27,7 ppm (CH_2) – 34,8 ppm (CH_2) – 40,4 ppm (CH) – 42,3 ppm (CH_3) – 56,2 ppm (CH_3) – 56,3 ppm (CH_3) – 59,1 ppm (CH_2) – 62,8 ppm (CH_2) – 64,9 ppm (CH_2) – 106,7 ppm (CH) – 107,4 ppm (CH) – 134,8 ppm, 138,5 ppm, 140,4 ppm, et 149,9 ppm (4 Cq).

PREPARATION F :

3-chloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthyl-1-propanamine

A un mélange de 3-[{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]-1-propanol (20,8 g, 78,4 mmoles) et de triéthylamine (11 mL, 78,9 mmoles) dans 200 mL de dichlorométhane, ajouter à température ambiante 8,65 mL de chlorure de thionyle (157 mmoles). Après 3h de contact à 40°C, hydrolyser le milieu par 150 mL d'eau et 30 mL de solution aqueuse 1N de NaOH. Ajuster le pH de la phase aqueuse à 10 à l'aide de solution aqueuse 10N de NaOH et l'extraire par 50 mL de dichlorométhane. Réunir les phases organiques et les laver avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 (100 mL), les sécher sur $MgSO_4$ et mettre à sec sous vide pour obtenir 19,8 g d'une huile marron correspondant au produit du titre.

Rendement : 89%

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 1,90 ppm (2H, m) – 2,28 ppm (3H, s) - 2,65 ppm (3H, m) - 2,68 ppm (2H, m) – 3,19 ppm (1H, dd) – 3,54 ppm (1H, m) – 3,56 ppm (2H, t) – 3,78 ppm (6H, s) – 6,62 ppm (1H, s) – 6,66 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 30,2 ppm (CH_2) – 35,0 ppm (CH_2) – 40,6 ppm (CH) – 42,6 ppm (CH_3) – 43,1 ppm (CH_2) – 54,8 ppm (CH_2) – 56,2 ppm (CH_3) – 56,3 (CH_3) – 62,0 ppm (CH_2)

– 106,8 ppm (CH) – 107,4 ppm (CH) – 135,0 ppm, 135,0 ppm, 149,3 ppm et 149,9 ppm (4 Cq).

PREPARATION G :

Oxalate de 3-chloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthyl-1-propanamine

A une solution de 3-chloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthyl-1-propanamine (19,8 g, 69,8 mmoles) dans 60 mL d'acétate d'éthyle chauffée au reflux, est ajoutée une solution d'acide oxalique (6,91 g, 76,7 mmoles) dans 60 mL d'éthanol. Le milieu précipite durant le contact au reflux. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré et lavé par 20 mL d'éthanol pour obtenir 17,35 g d'une poudre marron correspondant au produit du titre.

Rendement : 67%

PF : 154°C

RMN ^{1}H (DMSO, 400MHz) : 2,14 ppm (2H, m) – 2,75 ppm (3H, s) – 2,88 ppm (1H, dd) – 3,12 ppm (2H, m) – 3,16 ppm (1H, dd) – 3,28 ppm (1H, dd) – 3,41 ppm (1H, dd) – 3,69 à 3,75 ppm (9H, m) – 6,79 ppm (1H, s) – 6,86 ppm (1H, s) – 9,21 ppm (2OH).

RMN ^{13}C (DMSO, 100MHz) : 26,8 ppm (CH_2) – 35,0 ppm (CH_2) – 37,5ppm (CH) – 40,1 ppm (CH_2) – 42,6 ppm (CH_2) – 53,1 ppm (CH_2) – 55,8 ppm (CH_3) – 55,9 ppm (CH_3) – 58,6 ppm (CH_2)- 107,6 ppm (CH) – 108,0 ppm (CH) – 134,2 ppm, 135,7 ppm, 149,3 ppm et 150,2 ppm (4 Cq) – 164,4 ppm (C=O).

PREPARATION H :

Oxalate du *N*-{2-[2-(cyanométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-β-alaninate d'éthyle

Un mélange de [2-(2-aminoéthyl)-4,5-diméthoxyphényl]acétonitrile (6,5 g, 29,5 mmol), d'acrylate d'éthyle (3,9 ml, 36 mmol, 1,2éq) dans 120 mL d'éthanol est agité 20h à température ambiante. Le milieu réactionnel est mis à sec sous vide puis le brut réactionnel est repris dans un mélange d'acétate d'éthyle (133 mL) et d'éthanol (13 mL) et chauffé au

reflux en présence d'acide oxalique (2,52 g, 28 mmol, 0,95éq). Le milieu précipite durant le contact au reflux. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré et lavé par 19 ml d'acétate d'éthyle pour obtenir une poudre blanche (9 g) correspondant au produit du titre.

Rendement : 74%

PF: 218°C

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 1.19 ppm (3H, t) - 2.74 ppm (2H, t) – 2.88 ppm (2H, m) – 3.06 ppm (2H, m) – 3.17 ppm (2H, t) – 3.74 ppm (3H, s) – 3.75 ppm (3H, s) – 3.93 ppm (2H, s) – 4.09 ppm (2H, quadruplet) – 6.88 ppm (1H, s) – 6.97 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 14.00 ppm (CH_3) – 19.86 ppm (CH_2) – 28.28 ppm (CH_2) – 30.39 ppm (CH_2) – 42.25 ppm (CH_2) – 47.19 ppm (CH_2) – 55.60 ppm (CH_3) – 55.62 ppm (CH_3) – 60.53 ppm (CH_2) – 113.13 ppm (CH) – 113.74 ppm (CH) – 119.36 ppm (Cq) – 121.40 ppm (Cq) – 127.70 ppm (Cq) – 147.73 ppm (Cq) – 148.42 ppm (Cq) – 164.65 ppm (Cq) – 170.29 ppm (Cq).

PREPARATION I :

(2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]éthyl}-4,5-diméthoxyphényl)acétonitrile

Sur une suspension de 10,8 g de $NaBH_4$ (284 mmol, 11éq) dans 110 mL de THF, on ajoute en plusieurs fois l'oxalate du *N*-{2-[2-(cyanométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-β-alaninate d'éthyle (10,6 g, 25,9 mmol). On laisse agiter 30 min à température ambiante puis 23,1 ml de méthanol (570 mmol, 22éq) sont coulés goutte à goutte. On chauffe le milieu 16h à 60°C puis on l'hydrolyse par 100 mL d'acide chlorhydrique 5N. On ajoute ensuite 100 mL de dichlorométhane et 200 mL d'eau déminéralisée. Après décantation, on ajoute 50 ml de soude 10N (pH > 10) sur la phase aqueuse et on extrait par 3 x 70 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 2 x 75 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl saturé puis séchées sur $MgSO_4$. Après mise à sec sous vide, on obtient 6,15 g d'une huile incolore correspondant au produit du titre.

Rendement: 85%

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 1.54 ppm (2H, quintuplet) – 2.59 ppm (2H, t) – 2.66 ppm (4H, m) – 3.44 ppm (2H, t) – 3.72 ppm (3H, s) – 3.73 ppm (3H, s) – 3.88 ppm (2H, s) – 6.82 ppm (1H, s) – 6.91 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 19.96 ppm (CH_2) – 32.44 ppm (CH_2) – 32.69 ppm (CH_2) – 46.73 ppm (CH_2) – 50.58 ppm (CH_2) – 55.51 ppm (CH_3) – 55.59 ppm (CH_3) – 59.62 ppm (CH_2) – 112.98 ppm (CH) – 113.65 ppm (CH) – 119.54 ppm (Cq) – 120.92 ppm (Cq) – 131.27 ppm (Cq) – 147.03 ppm (Cq) – 148.23 ppm (Cq).

PREPARATION J :

(2-{2-[(3-chloropropyl)amino]éthyl}-4,5-diméthoxyphényl)acétonitrile

Sur un mélange de 2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]éthyl}-4,5-diméthoxyphényl)acétonitrile (1,7g, 6,1 mmol) et de triéthylamine (2,5 ml, 18,3 mmol, 3 éq) dans 16 mL de dichlorométhane, est coulée goutte à goutte une solution constituée de 885 µL de chlorure de thionyle (12,2 mmol, 2 éq) et 1 mL de dichlorométhane. Le milieu est chauffé 2h à 40°C, puis, une fois revenu à température ambiante, hydrolysé par 15 mL d'eau déminéralisée. Après agitation pendant une nuit à température ambiante, 3 mL d'une solution aqueuse de soude 10N (pH > 10) sont ajoutés. Après décantation, la phase organique est prélevée et conservée. La phase aqueuse est extraite par 20 ml de dichloromethane. Les phases organiques sont réunies et lavées par 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur $MgSO_4$. Après mise à sec sous vide 1,5g d'une huile marron correspondant au produit du titre sont obtenus.

Rendement: 83%

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 1.91 ppm (2H, quintuplet) – 2.75 ppm (2H, m) – 2.77 ppm (2H, m) – 2.83 ppm (2H, m) – 3.59 ppm (2H, t) – 3.71 ppm (2H, s) – 3.86 ppm (3H,s) – 3.87 ppm (3H,s) - 6.71 ppm (1H, s) – 6.84 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 21.11 ppm (CH_2) – 32.73 ppm (CH_2) – 33.16 ppm (CH_2) – 43.04 ppm (CH_2) – 46.88 ppm (CH_2) – 50.45 ppm (CH_2) – 56.03 ppm (CH_3) - 56.08 ppm (CH_3) – 112.17 ppm (CH) –113.08 ppm (CH) - 118.20 ppm (CH) – 120.02 ppm (Cq) – 130.19 ppm (Cq) –147.72 ppm (Cq) – 148.74 ppm (Cq).

EXEMPLE 1 :

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

Première variante

Un mélange d'oxalate de 3-chloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthyl-1-propanamine (15 g, 40,1 mmoles) et de 85 mL de solution aqueuse 1N de NaOH dans 150 mL de dichlorométhane est agité 1h à température ambiante. Le milieu est décanté, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et mise à sec sous vide pour obtenir 11,3 g d'une huile orange correspondant à la 3-chloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthyl-1-propanamine.

Le produit précédemment obtenu est agité à température ambiante en présence d'iodure de potassium (1,46 g, 8,78 mmoles) dans 200 mL d'acétonitrile. A ce milieu sont successivement ajoutés la triéthylamine (5,6 mL, 40,2 mmoles) puis le [2-(2-aminoéthyl)-4,5-diméthoxyphényl]acétonitrile (8,82 g, 40,1 mmoles) en solution dans 50 mL d'acétonitrile. Après 24h de contact à 60°C, 150 mL d'eau sont ajoutés et le milieu est extrait par ajout de dichlorométhane (150 mL). La phase organique est lavée par 185 mL d'eau et 15 mL de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 %. La phase aqueuse est collectée, 185 mL d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ sont ajoutés, et cette phase est extraite par 150 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et mise à sec pour obtenir 14, 1 g d'une huile orangée correspondant au produit du titre.

Rendement : 75%

Deuxième variante

Un mélange de (2-{2-[(3-chloropropyl)amino]éthyl}-4,5-diméthoxyphényl)acétonitrile (870 mg, 2,93 mmol), de chlorhydrate de 1-[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-*N*-méthylméthanamine (714 mg, 2,93 mmol) et de triéthylamine (1,25 ml, 8,97 mmol, 3éq) dans 10 mL d'acétonitrile est chauffé au reflux pendant 6h. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sous vide. Le filtrat est séché sur $MgSO_4$ et mis à sec sous vide pour obtenir une meringue marron (0.9 g, 66 %) correspondant au produit du titre.

Rendement: 66%

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 2,10 ppm (12H, s) – 2,45 ppm (2H, m) – 2,84 à 2,94 ppm (2H, m) – 3,10 à 3,60 ppm (10H, m) 3,80 ppm (6H, m) – 4,36 ppm (NH, s) – 6,56 ppm (1H, s) – 6,69 ppm (1H, s) – 6,78 ppm (1H, s) – 6,83 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 21,3 ppm (CH_2) – 21,8 ppm (CH_2) – 29,0 ppm (CH_2) – 36,2 ppm (CH_2) – 37,5 ppm (CH) – 40,7 ppm (CH_3) – 45,6 ppm (CH_2) – 48,6 ppm (CH_2) – 55,1 ppm (CH_2) – 56,1 ppm (CH_3) – 56,2 ppm (CH_3) – 56,4 ppm (CH_3) – 56,6 ppm (CH_3) – 60,1 ppm (CH_2) – 107,1 ppm (CH) – 107,3 ppm (CH) – 112,7 ppm (CH) – 113,6 ppm (CH) – 119,0 ppm, 120,8 ppm, 126,7 ppm, 134,1 ppm, 134,2 ppm, 148,5 ppm, 149,2 ppm, 149,9 ppm et 150,9 ppm (9C q).

EXEMPLE 2 :

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

1,3 g de produit obtenu à l'exemple 1 (2,77 mmoles) et 1,11 g de pastilles de NaOH (27.7 mmoles) sont chauffés au reflux dans 6,2 mL d'éthanol et 14,6 mL d'eau. Après 6 h de reflux, le milieu réactionnel est hydrolysé par 10 mL d'eau et 20 mL de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est extraite par 20 mL d'eau. Les phases aqueuses sont réunies et lavées par 15 mL de dichlorométhane. Le pH de la phase aqueuse lavée est ajusté à 7 à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 % puis mise à sec sous vide. Le solide jaune ainsi obtenu est repris dans 40 mL d'acétone à température ambiante. La suspension obtenue est filtrée sous vide. Les jus de filtration sont mis à sec sous vide pour obtenir 0,7 g d'une meringue jaune correspondant au produit du titre.

Rendement : 52%

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) : 2,10 ppm (2H, m) – 2,54 ppm (3H, s) – 2,70 à 3,30 ppm (12H, m) – 3,47 ppm (2H, s) – 3,55 ppm (1H, m) – 3,71 ppm (3H, s) – 3,73 ppm (3H, s) – 3,74 ppm (3H, s) – 3,75 ppm (3H, s) – 6,55 ppm (H, s) – 6,62 ppm (H, s) – 6,63 ppm (H, s) – 6,64 ppm (H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 20,7 ppm (CH_2) – 28,1 ppm (CH_2) – 34,9 ppm (CH_2) – 37,0 ppm (CH) – 39,1 ppm (CH_3) – 40,1 ppm (CH_2) – 44,7 ppm (CH_2) – 48,1 ppm (CH_2) – 52,9 ppm (CH_2) – 54,8 ppm (CH_3) – 54,9 ppm (CH_3) – 55,2 ppm (CH_3) – 55,3 ppm (CH_3) – 59,1 ppm (CH_2) – 105,8 ppm (CH) – 106,2 ppm (CH) – 111,6 ppm (CH) – 112,6 ppm (CH) – 126,3 ppm, 127,0 ppm, 133,2 ppm, 134,2 ppm, 146,9 ppm, 147,2 ppm, 148,7 ppm, et 149,6 ppm (8C q) – 176,9 ppm (C=O).

EXEMPLE 3 :

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

Dans un tricol, mélanger 0,7 g de produit obtenu à l'exemple 2 (1,44 mmoles) et 0,4 mL de triéthylamine (2,88 mmoles) dans 14 mL de dichlorométhane. Glacer le milieu à 5°C et ajouter goutte à goutte 0,16 mL de chlorure de thionyle (2,16 mmoles). Agiter 1h à 30°C puis hydrolyser le milieu par 12 mL de solution aqueuse 1N de NaOH. Laver successivement la phase organique par 10 mL d'eau puis 10 mL de solution aqueuse saturée de NaCl. Sécher la phase organique sur $MgSO_4$ et mettre à sec sous vide pour obtenir 0,5 g d'une huile orangée correspondant au produit du titre.

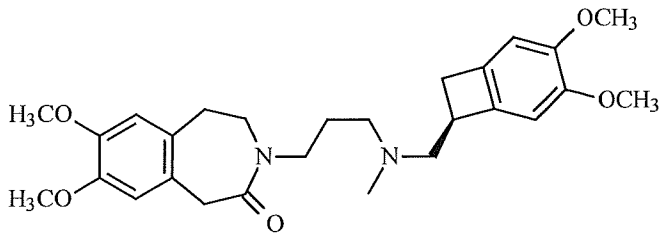
Rendement : 74%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400MHz) : 1,78 ppm (2H, m) – 2,32 ppm (3H, s) – 2,40 à 2,80 ppm (5H, m) – 3,16 ppm (2H, t) – 3,19 ppm (1H, m) – 3,42 ppm (3H, m) – 3,55 à 3,80 ppm (16H, m) – 6,50 ppm (1H, s) – 6,52 ppm (1H, s) – 6,61ppm (1H, s) – 6,65 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) : 25,0 ppm (CH_2) – 31,3 ppm (CH_2) – 34,3 ppm (CH_2) – 39,2 ppm (CH) – 41,2 ppm (CH_3) – 41,6 ppm (CH_2) – 43,9 ppm (CH_2) – 45,6 ppm (CH_2) – 54,1 ppm (CH_2) – 54,9 ppm (CH_3) – 54,9 ppm (CH_3) – 55,2 ppm (CH_3) – 55,3 ppm (CH_3) – 60,7 ppm (CH_2) – 105,8 ppm (CH) – 106,4 ppm (CH) – 112,1 ppm (CH) – 112,9 ppm (CH) – 122,4 ppm, 126,4 ppm, 126,4 ppm, 133,8 ppm, 146,1 ppm, 146,8 ppm, 148,4 ppm et 148,9 ppm (8C q) – 171,2 ppm (C=O).

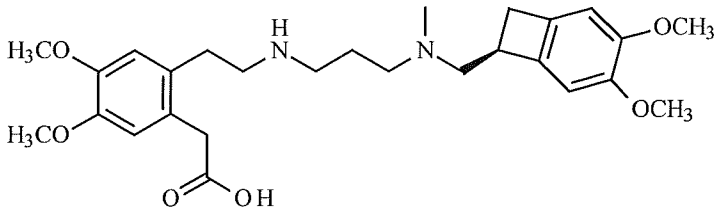
REVENDICATIONS

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



(I)

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



(VI)

est soumis à une réaction de lactamisation,

en présence d'un agent de couplage et d'une base,

dans un solvant organique,

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

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de couplage utilisé pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est choisi parmi 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.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent de couplage utilisé pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est le chlorure de thionyle.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la quantité de chlorure de thionyle utilisée pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est comprise entre 1 et 5 équivalents.

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est choisie parmi la triéthylamine, la diisopropyléthylamine et la pyridine.

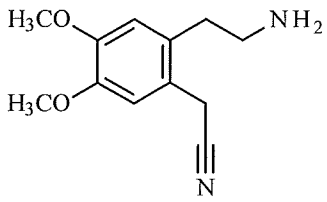
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est la triéthylamine.

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est choisi parmi le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, l'acétone et le toluène.

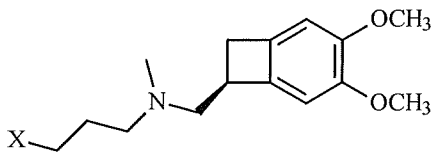
8. Procédé de synthèse selon la revendication 7, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est le dichlorométhane.

9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la réaction de lactamisation du composé de formule (VI) est conduite à une température comprise entre 0°C et 40°C.

10. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est préparé à partir du composé de formule (VII):


(VII)

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

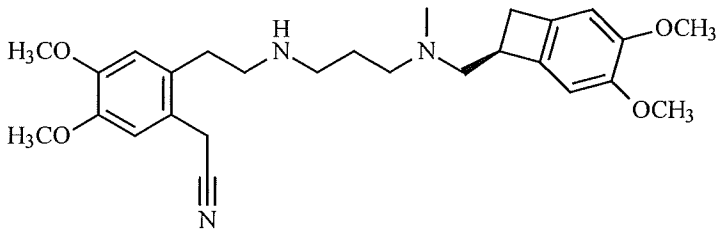

(VIII)

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

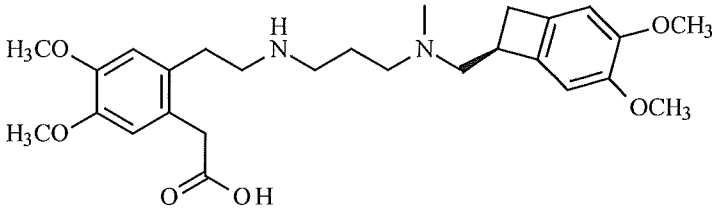
en présence d'une base,

dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (IX) :

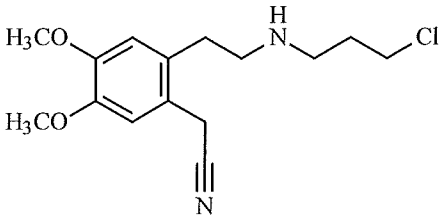

(IX)

lequel est hydrolysé en composé de formule (VI), par l'action d'une base dans un mélange de solvant organique et d'eau :



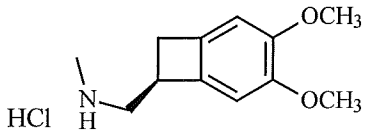
(VI)

11. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est préparé à partir du composé de formule (X) :



(X)

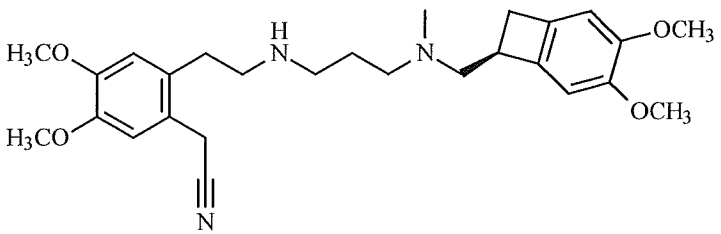
qui est mis en réaction avec le chlorhydrate du composé de formule (III) :



en présence d'une base,

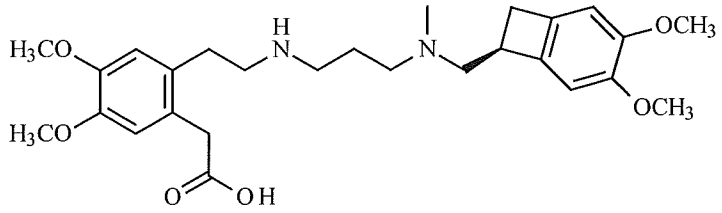
dans un solvant organique,

pour conduire au composé de formule (IX) :



(IX)

lequel est hydrolysé en composé de formule (VI), par l'action d'une base dans un mélange de solvant organique et d'eau :



(VI)

12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est choisie parmi le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de césium, l'hydrogénocarbonate de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine et la pyridine..

13. Procédé de synthèse selon la revendication 12, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est la triéthylamine.

14. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est choisi parmi l'acétonitrile, l'acétone, la méthyléthylcétone (MEK), le dimethylformamide (DMF), la *N*-methylpyrrolidone (NMP) et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

15. Procédé de synthèse selon la revendication 14, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le

composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est l'acétonitrile.

16. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisé en ce que la réaction d'alkylation entre le composé de formule (VII) et le composé de formule (VIII) ou la réaction d'alkylation entre le composé de formule (X) et le chlorhydrate du composé de formule (III) est conduite à une température comprise entre 20°C et 100 °C.

17. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 10 à 16, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est choisie parmi l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de lithium et l'hydroxyde de barium.

18. Procédé de synthèse selon la revendication 17, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est l'hydroxyde de sodium.

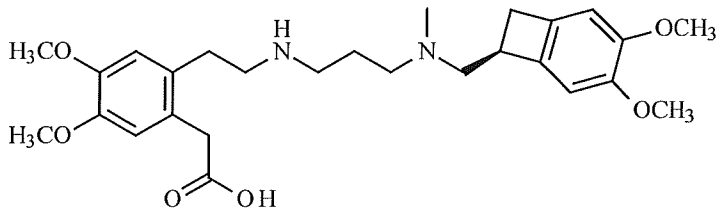
19. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 10 à 18, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est un solvant alcoolique.

20. Procédé de synthèse selon la revendication 19, caractérisé en ce que le solvant alcoolique utilisé pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est choisi parmi le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol et le butanol.

21. Procédé de synthèse selon la revendication 20, caractérisé en ce que le solvant alcoolique utilisé pour effectuer l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est l'éthanol.

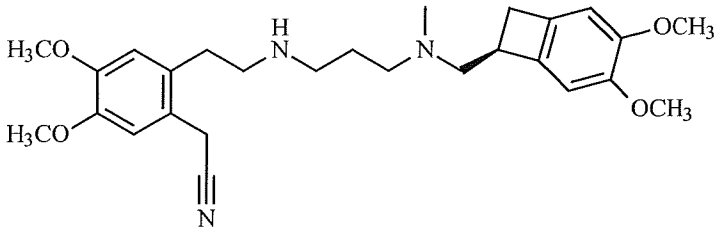
22. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 10 à 21, caractérisé en ce que l'hydrolyse du composé de formule (IX) en composé de formule (VI) est conduite à une température comprise entre 0°C et 110°C.

23. Composé de formule (VI) :



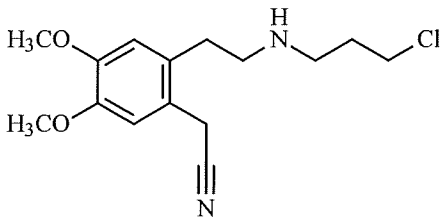
(VI)

24. Composé de formule (IX) :



(IX)

25. Composé de formule (X) :



(X)

26. 3-[{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]-1-propanol

27. Oxalate du *N*-{2-[2-(cyanométhyl)-4,5-diméthoxyphényl]éthyl}-β-alaninate d'éthyle

28. (2-{2-[(3-hydroxypropyl)amino]éthyl}-4,5-diméthoxyphényl)acétonitrile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/050654

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D223/16 C07C215/08 C07C229/34 C07C255/43
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/065681 A2 (CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; DWIVEDI SHRIPRAKASH DHAR [IN]; KUMAR RAJIV) 5 June 2008 (2008-06-05)	26
A	page 12, lines 6-20; claim 1	1-25,27, 28

X	WO 2011/033194 A1 (SERVIER LAB [FR]; PEGLION JEAN-LOUIS [FR]; CAIGNARD PASCAL [FR]; LERES) 24 March 2011 (2011-03-24)	26
A	claim 1; example 1 (stage 1)	1-25,27, 28

A	EP 2 364 972 A1 (SERVIER LAB [FR]) 14 September 2011 (2011-09-14) claim 1	1-28

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 July 2013	16/07/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/050654

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"IVABRADINE HYDROCHLORIDE ANTIANGINAL HCN (LF CURRENT) BLOCKER", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 28, no. 7, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 652-658, XP009052804, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2003.028.07.742713 scheme 1 -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2013/050654

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008065681 A2	05-06-2008	AT 544754 T	15-02-2012
		EP 2097383 A2	09-09-2009
		EP 2460797 A2	06-06-2012
		ES 2381771 T3	31-05-2012
		WO 2008065681 A2	05-06-2008
WO 2011033194 A1	24-03-2011	AR 078179 A1	19-10-2011
		AU 2010297176 A1	15-03-2012
		CA 2773064 A1	24-03-2011
		CN 102498102 A	13-06-2012
		EA 201200498 A1	30-10-2012
		EP 2477970 A1	25-07-2012
		FR 2950343 A1	25-03-2011
		JP 2013505225 A	14-02-2013
		KR 20120064708 A	19-06-2012
		MA 33580 B1	01-09-2012
		NZ 598354 A	28-03-2013
		SG 178532 A1	29-03-2012
		US 2012172589 A1	05-07-2012
		WO 2011033194 A1	24-03-2011
EP 2364972 A1	14-09-2011	AR 080178 A1	21-03-2012
		AU 2011200403 A1	01-09-2011
		BR PI1100169 A2	31-07-2012
		CA 2731315 A1	17-08-2011
		CN 102161642 A	24-08-2011
		DK 2364972 T3	07-01-2013
		EA 201100230 A1	30-08-2011
		EP 2364972 A1	14-09-2011
		ES 2396042 T3	18-02-2013
		FR 2956401 A1	19-08-2011
		GE P20135737 B	25-01-2013
		HR P20120955 T1	31-12-2012
		JP 2011168590 A	01-09-2011
		KR 20110095210 A	24-08-2011
		MA 32681 B1	02-10-2011
		NZ 590883 A	12-01-2012
		PE 05762012 A1	12-05-2012
		PT 2364972 E	02-10-2012
		RS 52529 B	30-04-2013
		SG 173961 A1	29-09-2011
		SI 2364972 T1	31-12-2012
		TW 201144287 A	16-12-2011
		US 2011201805 A1	18-08-2011
		WO 2011101558 A1	25-08-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2013/050654

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D223/16 C07C215/08 C07C229/34 C07C255/43
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2008/065681 A2 (CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; DWIVEDI SHRIPRAKASH DHAR [IN]; KUMAR RAJIV) 5 juin 2008 (2008-06-05)	26
A	page 12, ligne 6-20; revendication 1	1-25,27, 28

X	WO 2011/033194 A1 (SERVIER LAB [FR]; PEGLION JEAN-LOUIS [FR]; CAIGNARD PASCAL [FR]; LERES) 24 mars 2011 (2011-03-24)	26
A	revendication 1; exemple 1 (stage 1)	1-25,27, 28

A	EP 2 364 972 A1 (SERVIER LAB [FR]) 14 septembre 2011 (2011-09-14) revendication 1	1-28

	-/--	

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
5 juillet 2013	16/07/2013

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2013/050654

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	"IVABRADINE HYDROCHLORIDE ANTIANGINAL HCN (LF CURRENT) BLOCKER", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 28, no. 7, 1 janvier 2003 (2003-01-01), pages 652-658, XP009052804, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2003.028.07.742713 scheme 1 -----	1-28

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2013/050654

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008065681 A2	05-06-2008	AT 544754 T	15-02-2012
		EP 2097383 A2	09-09-2009
		EP 2460797 A2	06-06-2012
		ES 2381771 T3	31-05-2012
		WO 2008065681 A2	05-06-2008
WO 2011033194 A1	24-03-2011	AR 078179 A1	19-10-2011
		AU 2010297176 A1	15-03-2012
		CA 2773064 A1	24-03-2011
		CN 102498102 A	13-06-2012
		EA 201200498 A1	30-10-2012
		EP 2477970 A1	25-07-2012
		FR 2950343 A1	25-03-2011
		JP 2013505225 A	14-02-2013
		KR 20120064708 A	19-06-2012
		MA 33580 B1	01-09-2012
		NZ 598354 A	28-03-2013
		SG 178532 A1	29-03-2012
		US 2012172589 A1	05-07-2012
		WO 2011033194 A1	24-03-2011
EP 2364972 A1	14-09-2011	AR 080178 A1	21-03-2012
		AU 2011200403 A1	01-09-2011
		BR PI1100169 A2	31-07-2012
		CA 2731315 A1	17-08-2011
		CN 102161642 A	24-08-2011
		DK 2364972 T3	07-01-2013
		EA 201100230 A1	30-08-2011
		EP 2364972 A1	14-09-2011
		ES 2396042 T3	18-02-2013
		FR 2956401 A1	19-08-2011
		GE P20135737 B	25-01-2013
		HR P20120955 T1	31-12-2012
		JP 2011168590 A	01-09-2011
		KR 20110095210 A	24-08-2011
		MA 32681 B1	02-10-2011
		NZ 590883 A	12-01-2012
		PE 05762012 A1	12-05-2012
		PT 2364972 E	02-10-2012
		RS 52529 B	30-04-2013
		SG 173961 A1	29-09-2011
		SI 2364972 T1	31-12-2012
		TW 201144287 A	16-12-2011
		US 2011201805 A1	18-08-2011
		WO 2011101558 A1	25-08-2011