Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2798633 A1 2013/06/20

(21) 2 798 633

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(22) Date de dépôt/Filing Date: 2012/12/11

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2013/06/20

(30) Priorité/Priority: 2011/12/20 (FR11/03934)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 223/16* (2006.01)

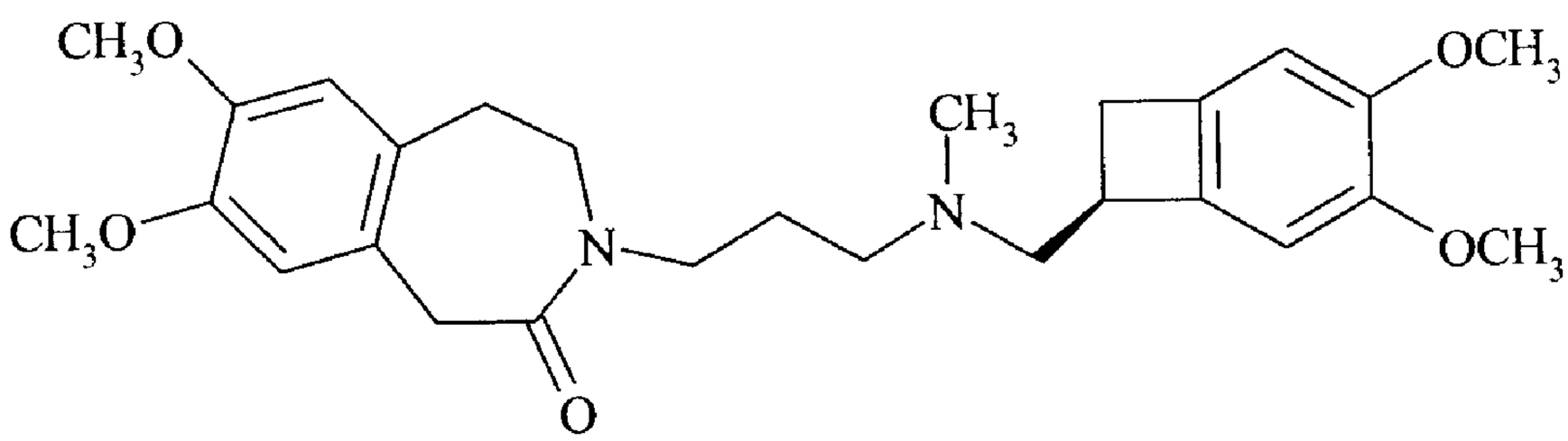
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
RENAUD, JEAN-LUC, FR;
PANNETIER, NICOLAS, FR;
GAILLARD, SYLVAIN, FR;
LECOUVE, JEAN-PIERRE, FR;
VAYSSE-LUDOT, LUCILE, FR

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

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

(54) Title: NOVEL SYNTHESIS PROCESS FOR IVABRADINE AND ITS ADDITION SALTS TO A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID



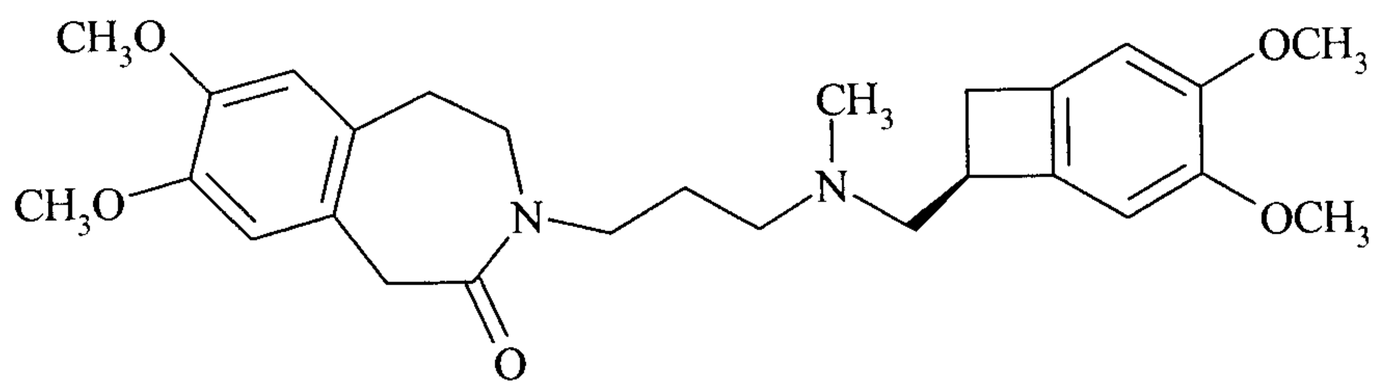
(I)

(57) Abrégé/Abstract:
Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) : (voir formule I) de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates. Médicaments.

ABREGE

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

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

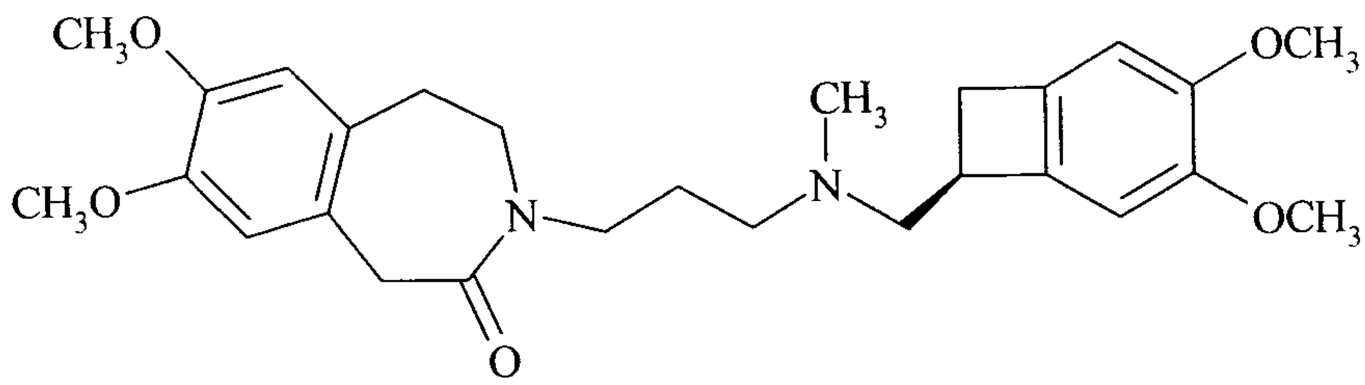


(I)

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

Médicaments.

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 décrites dans le brevet européen EP 0 534 859. Malheureusement, la voie de synthèse de l'ivabradine décrite dans ce brevet ne conduit au produit attendu qu'avec un rendement de 1%.

Une autre voie de synthèse de l'ivabradine, basée sur une réaction d'amination réductrice, a été décrite dans le brevet européen EP 1 589 005.

L'amination réductrice est une voie d'accès privilégiée pour préparer des amines. Dans la mesure où elle ne requiert pas d'isoler l'imine intermédiaire formée, cette réaction de couplage entre un aldéhyde et une amine en présence d'un agent de réduction est largement

utilisée pour la synthèse de molécules d'intérêt dans le domaine pharmaceutique ou agrochimique ainsi qu'en science des matériaux.

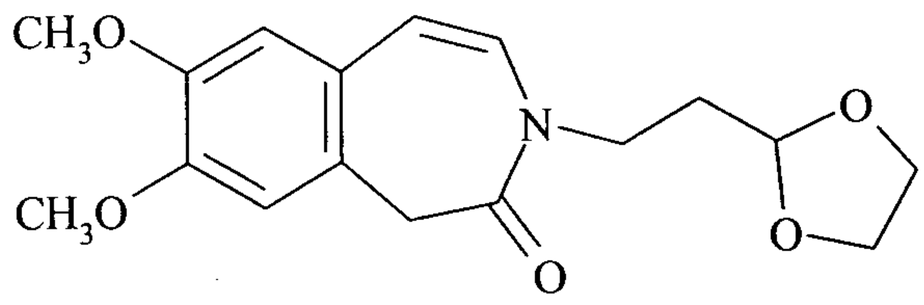
Les protocoles expérimentaux classiquement mis en œuvre pour réaliser une amination réductrice sont :

- soit l'utilisation de quantité stœchiométriques de donneurs d'hydrures tels que les borohydrures ($NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ou $NaBH(OAc)_3$),
- soit l'hydrogénation catalytique.

L'utilisation de donneurs d'hydrures génère de nombreux déchets et les réactifs en eux-mêmes sont toxiques.

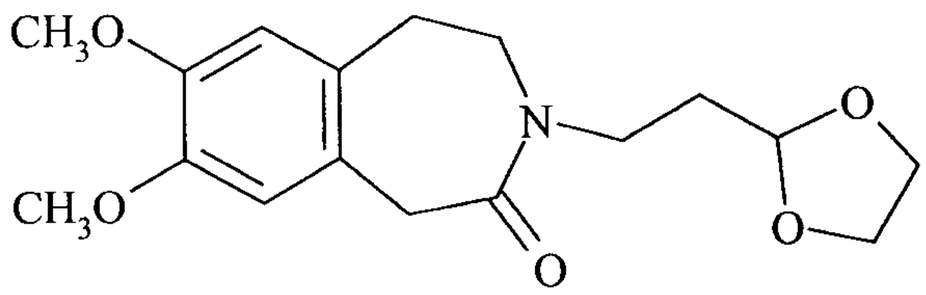
Dans le cas de l'hydrogénation catalytique, l'agent de réduction est l'hydrogène moléculaire, ce qui présente un intérêt écologique certain. La synthèse décrite dans le brevet EP 1 589 005 suit cette deuxième voie.

En effet, le brevet EP 1 589 005 décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



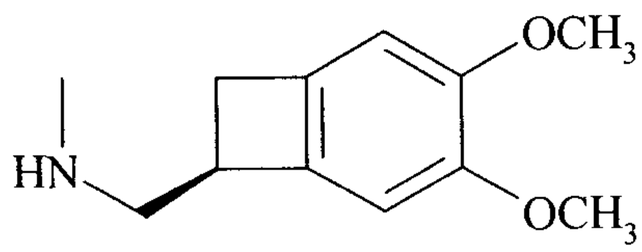
(II)

qui est soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium pour conduire au composé de formule (III) :



(III)

qui, sans être isolé, est mis en réaction, en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium, avec le composé de formule (IV) :



, HCl (IV)

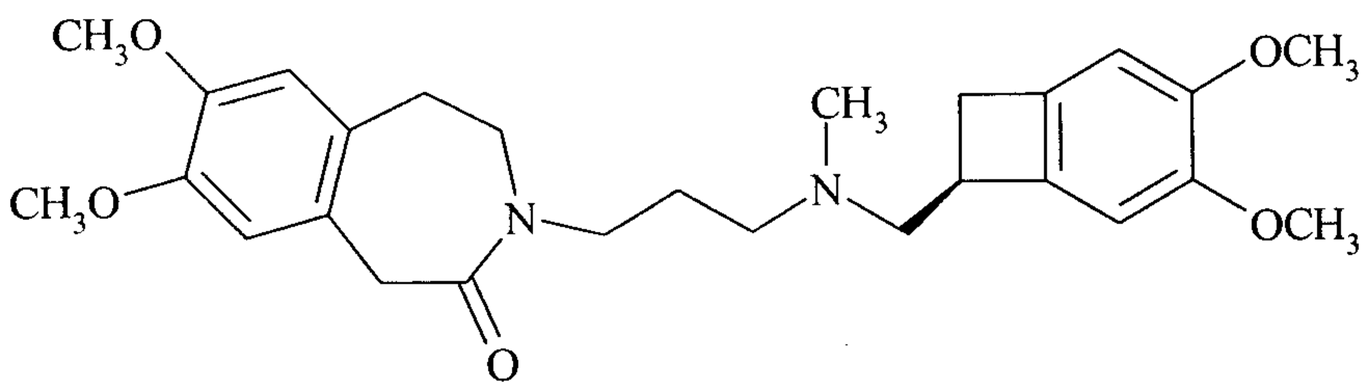
pour conduire à l'ivabradine de formule (I), sous forme de chlorhydrate.

L'inconvénient de cette voie de synthèse est d'utiliser un catalyseur au palladium.

Le palladium, tout comme le rhodium, le ruthénium ou l'iridium, métaux également utilisés pour catalyser les réactions d'amination réductrice, est un métal précieux dont la disponibilité limitée, et par conséquent le prix élevé, ainsi que la toxicité limitent l'intérêt.

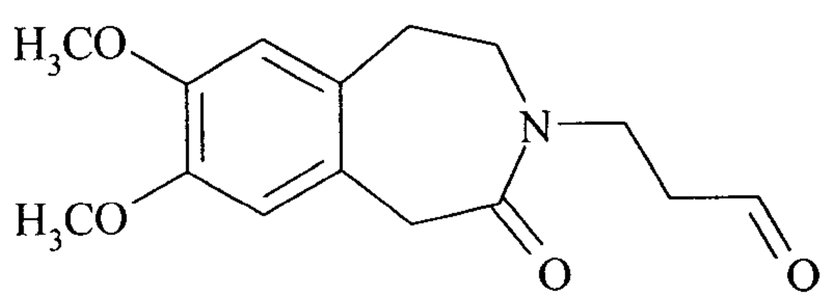
La présente demande décrit une voie de synthèse de l'ivabradine qui permet de s'affranchir de l'utilisation d'un borohydrure ou d'un métal précieux.

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



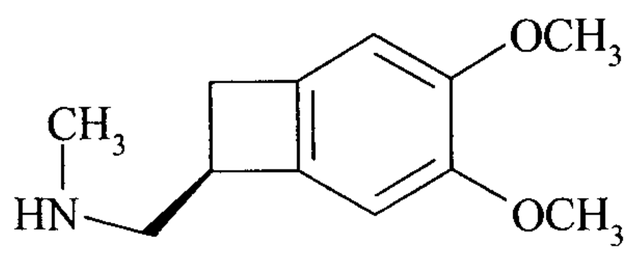
(I)

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



(V)

à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VI) :



(VI)

en présence de triéthylamine et d'acide formique,

en l'absence de solvant ou dans un solvant alcoolique.

L'utilisation de l'acide formique comme agent de réduction (réaction de Leuckart-Wallach) requiert parfois des températures de réaction très élevées, qui peuvent atteindre 180°C, et la formation secondaire de dérivés de type *N*-formyles est souvent observée.

La quantité d'acide formique engagée dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est supérieure à 1 équivalent par équivalent d'aldéhyde, plus préférentiellement comprise entre 2 et 50 équivalents par équivalent d'aldéhyde.

La quantité de triéthylamine engagée dans la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) est supérieure à 1 équivalent par équivalent d'aldéhyde, plus préférentiellement comprise entre 2 et 50 équivalents par équivalent d'aldéhyde.

La température de la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (V) et le composé de formule (VI) est préférentiellement comprise entre 15 et 100°C, plus préférentiellement entre 30 et 100°C.

Parmi les solvants alcooliques qui peuvent éventuellement être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (V) par le composé de formule (VI) on peut citer à titre non limitatif l'éthanol, l'isopropanol ou le trifluoroéthanol.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice 70-230 mesh.

Les spectres RMN ^{1}H sont enregistrés à 400 MHz.

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).

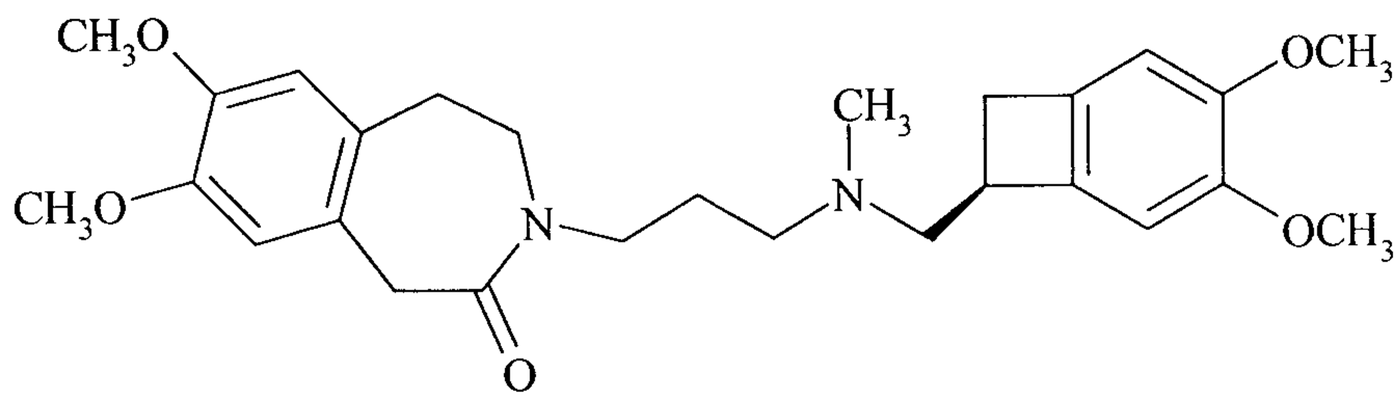
<u>EXEMPLE</u> 1 : 3-{3-[{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

Dans un tube de Schlenk propre et sec, 0,25 mmol de 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydro-3*H*-3-benzazépin-3-yl)propanal, 0,25 mmol de [(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-*N*-méthylméthanamine et 1 mL (7,4 mmol) de triéthylamine sont agités à température ambiante sous atmosphere d'argon pendant une heure. 113 µL (3 mmol) d'acide formique sont ajoutés avec précaution et le mélange est chauffé à 85°C pendant 18h. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 5 mL d'une solution aqueuse de soude 3M. La phase aqueuse est extraite par trois fois 5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl (10 mL), séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite.
Le produit brut est purifié sur gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle (95/5)) pour obtenir le produit attendu.

Rendement = 62 %
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 6,67 et 6,64 (2s, 2H) ; 6,55 et 6,50 (2s, 2H) ; 3,79 et 3,78 (2s, 12H) ; 3,76 (s, 2H) ; 3, 67 (m, 2H) ; 3,45 (m, 3H) ; 3,17 (dd, 1H) ; 2,99 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,50 (dd, 1H) ; 2,37 (t, 2H) ; 2,26 (s, 3H) ; 1,72 (q, 2H).

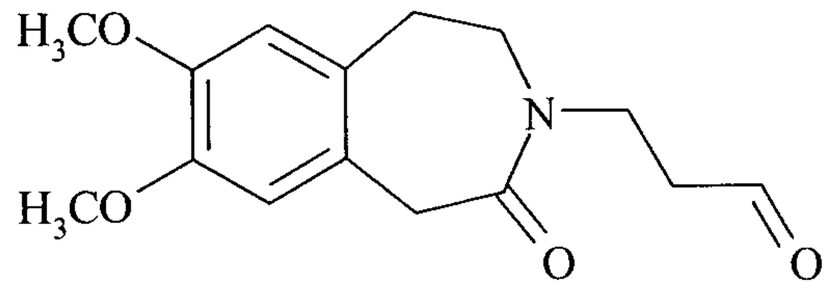
REVENDICATIONS

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



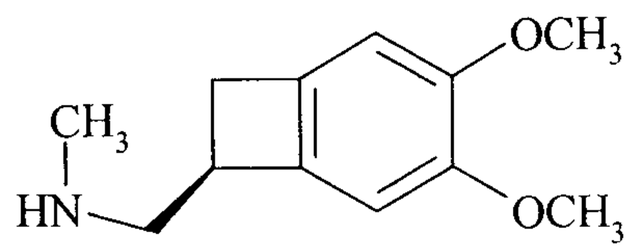
(I)

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



(V)

à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VI) :



(VI)

en présence d'acide formique en quantité supérieure à 1 équivalent par équivalent d'aldéhyde,

et de triéthylamine en quantité supérieure à 1 équivalent par équivalent d'aldéhyde,

à une température comprise entre 15 et 100°C,

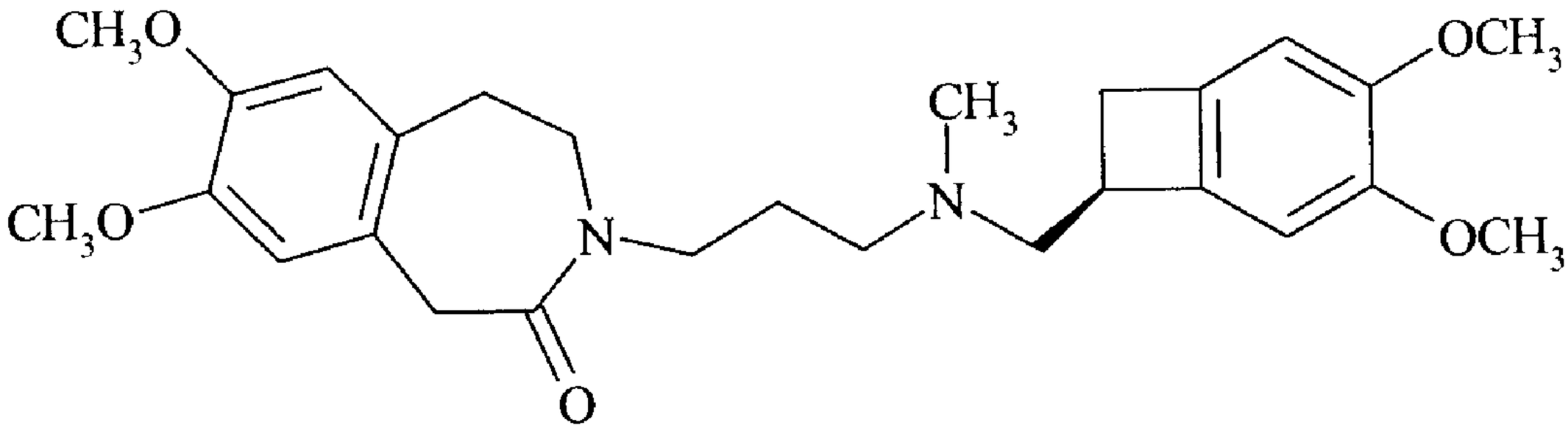
en l'absence de solvant ou dans un solvant alcoolique.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice est conduite en l'absence de solvant.

3. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la quantité d'acide formique engagée dans la réaction d'amination réductrice est comprise entre 2 et 50 équivalents par équivalent d'aldéhyde.

4. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la quantité de triéthylamine engagée dans la réaction d'amination réductrice est comprise entre 2 et 50 équivalents par équivalents d'aldéhyde.

5. Procédé de synthèse selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la température de la réaction d'amination réductrice est comprise entre 30 et 100°C.



(I)