

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 369**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10290166 .7**
96 Fecha de presentación: **30.03.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2241554**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

54 Título: **NUEVO PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE IVABRADINA Y DE SUS SALES DE ADICIÓN DE UN ÁCIDO FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE.**

30 Prioridad:
31.03.2009 FR 0901555

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.02.2012

73 Titular/es:
**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:
**Peglion, Jean-Louis;
Dessinges, Aimée y
Serkiz, Bernard**

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

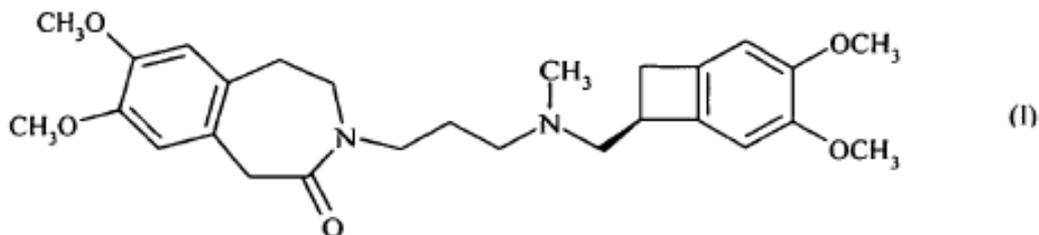
ES 2 373 369 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de síntesis de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de ivabradina, de fórmula (I):



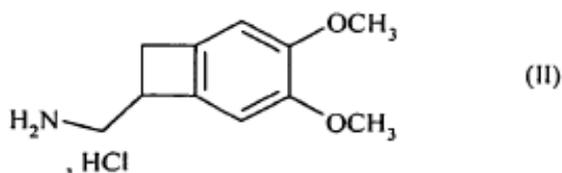
5 o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzacepin-2-ona,

y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y sus hidratos.

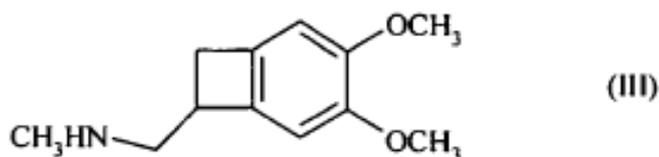
10 La ivabradina y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia de miocardio, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, y también en diferentes patologías que implican trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y en la insuficiencia cardíaca.

En la patente europea EP 0 534 859 se describe la preparación y utilización en terapéutica de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular de su clorhidrato.

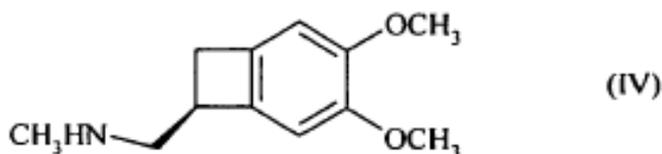
15 Esta patente describe la síntesis de clorhidrato de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (II):



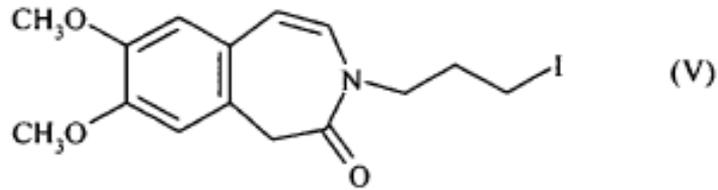
que se transforma en un compuesto de fórmula (III):



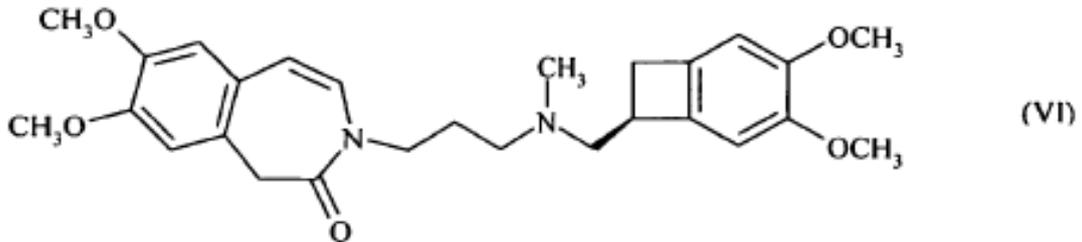
el cual se desdobla para obtener el compuesto de fórmula (IV):



20 que se somete a reacción con un compuesto de fórmula (V):



para obtener el compuesto de fórmula (VI):

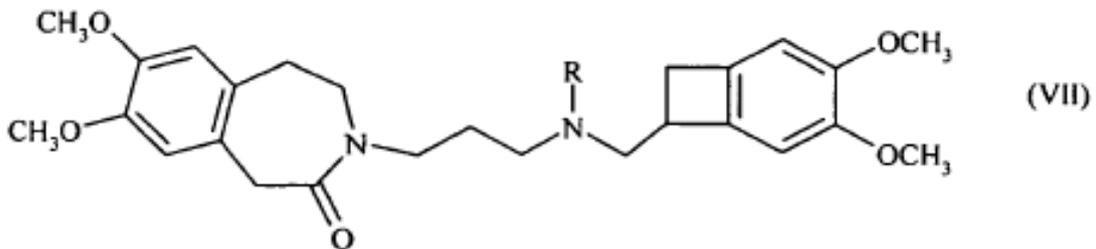


cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina, que se transforma en su clorhidrato.

- 5 El inconveniente de esta vía de síntesis es que sólo produce ivabradina con un rendimiento del orden del 0,6%.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder al mismo mediante un procedimiento de síntesis competitivo, que produjera ivabradina con un alto rendimiento.

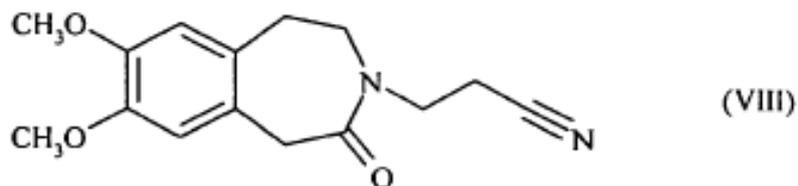
La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (VII), en forma racémica u ópticamente activa:



10

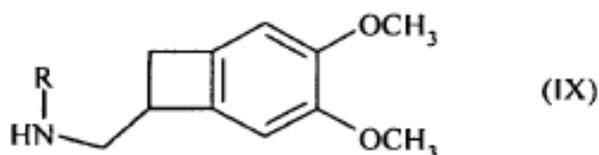
donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII):



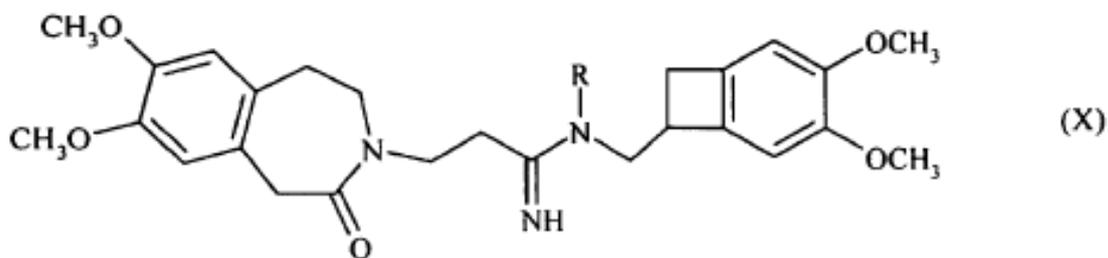
15

se somete a reacción con el compuesto de fórmula (IX), en forma racémica u ópticamente activa, en forma de base libre o de sal:



donde R tiene el significado arriba definido,

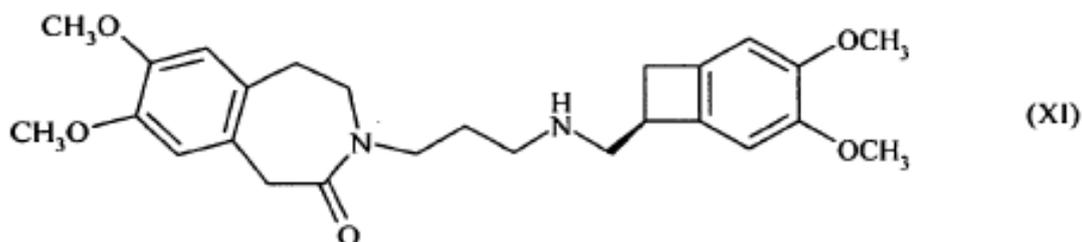
en presencia de una sal de un metal de transición o de un lantánido, en un disolvente, para obtener el compuesto de fórmula (X), en forma racémica u ópticamente activa:



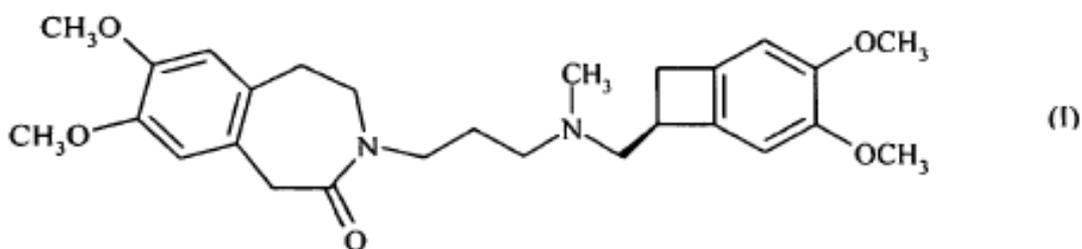
el cual se transforma en el compuesto de fórmula (VII) mediante un agente donador de hidruro.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención, el compuesto de fórmula (IX) está en una forma ópticamente activa, más en particular en configuración (S).

Cuando R representa un átomo de hidrógeno, el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es el compuesto de fórmula (XI), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



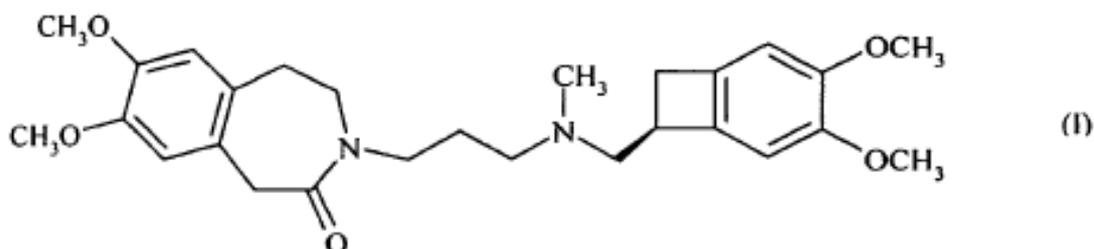
- 10 el cual se puede someter a *N*-metilación para obtener ivabradina, de fórmula (I):



que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

15

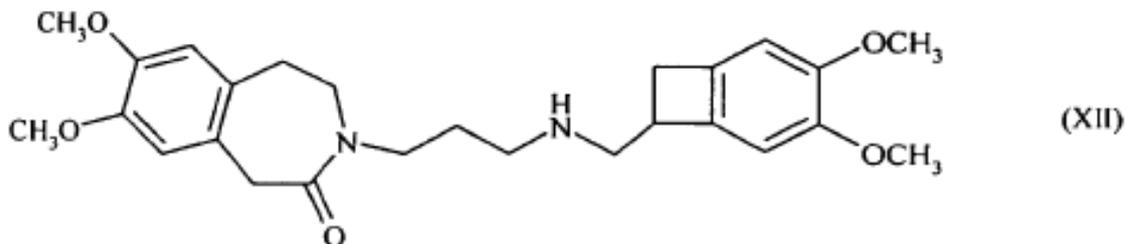
Cuando R representa un grupo metilo, el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es ivabradina, de fórmula (I), un caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



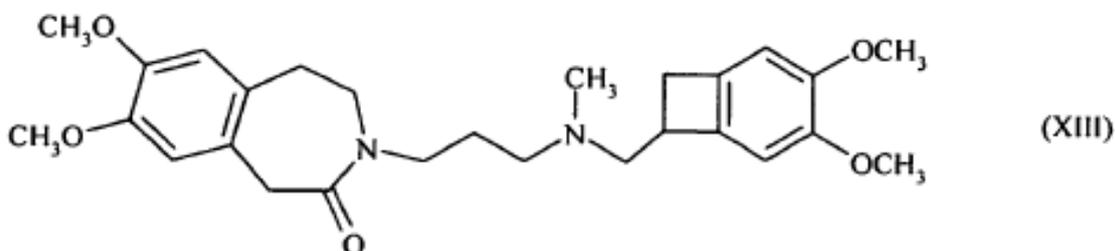
- 20 que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

En otra forma de realización preferente de la invención, el compuesto de fórmula (IX) está en su forma racémica.

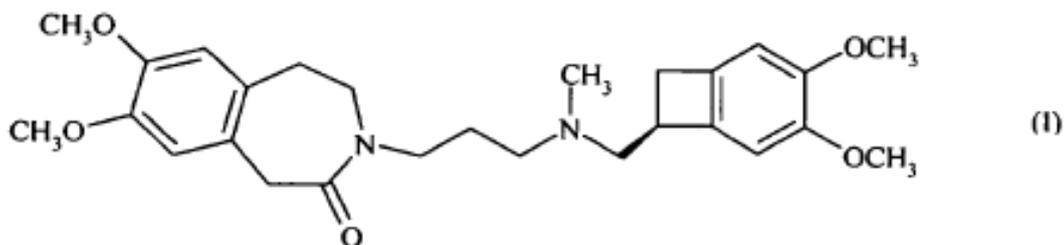
Cuando R representa un átomo de hidrógeno, el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es el compuesto racémico de fórmula (XII), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



5 el cual se puede someter a *N*-metilación para obtener el compuesto de fórmula (XIII):

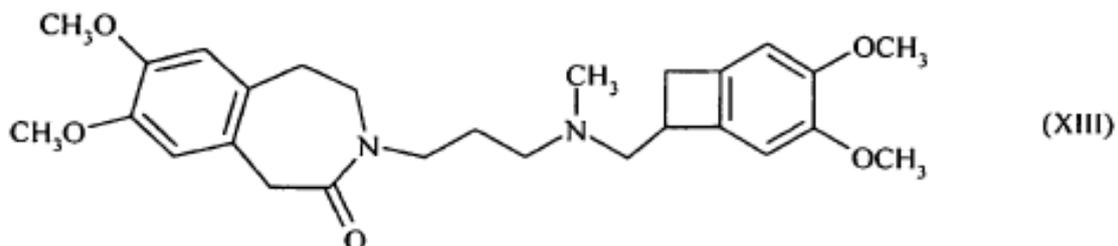


cuya resolución óptica conduce a la ivabradina de fórmula (I):

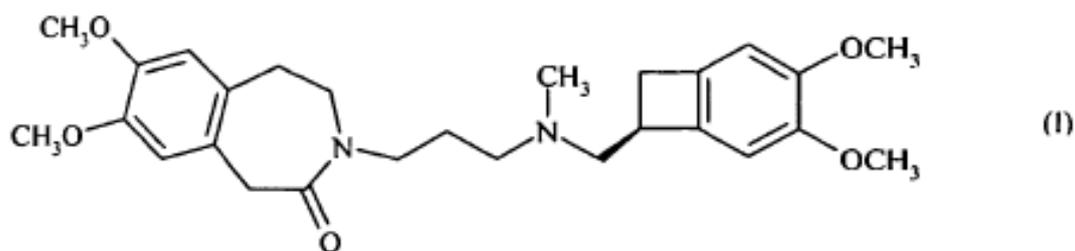


10 que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

Cuando R representa un grupo metilo, el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es el compuesto racémico de fórmula (XIII), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



15 cuya resolución óptica conduce a la ivabradina de fórmula (I):



5 que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

10 Entre las sales de los metales de transición o de los lantánidos que pueden ser utilizadas para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) se pueden mencionar, de forma no limitativa, cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), trifluorometanosulfonato de ytrio (III), trifluorometanosulfonato de lantano (III), trifluorometanosulfonato de praseodimio (III), trifluorometanosulfonato de neodimio (III), trifluorometanosulfonato de samario (III), trifluorometanosulfonato de europio (III), trifluorometanosulfonato de gadolinio (III), trifluorometanosulfonato de terbio (III), trifluorometanosulfonato de disprosio (III), trifluorometanosulfonato de holmio (III), trifluorometanosulfonato de erbio (III) y trifluorometanosulfonato de lutecio (III).

Preferentemente, la sal de metal de transición utilizada para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) es cloruro de cobre (I).

15 Entre los disolventes que se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) se pueden mencionar, de forma no limitativa:

- disolventes alcohólicos, en particular metanol, etanol e isopropanol;
- sulfóxido de dimetilo (DMSO);
- *N,N*-dimetilformamida (DMF);
- 20 • *N*-metilpirrolidona (NMP).

Preferentemente, el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) es metanol.

25 Entre los agentes donadores de hidruro que se pueden utilizar para llevar a cabo la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VII) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tetraborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y complejos borano-morfolina y borano-dimetilamina.

Entre los disolventes que se pueden utilizar para llevar a cabo la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VII) se pueden mencionar, de forma no limitativa:

- disolventes alcohólicos, en particular metanol, etanol e isopropanol;
- 30 • *N,N*-dimetilformamida (DMF);
- *N*-metilpirrolidona (NMP).

35 Los compuestos de fórmulas (VIII) y (X) son productos nuevos, útiles como productos intermedios de síntesis en la industria química o farmacéutica, en particular en la síntesis de ivabradina, de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos y, por esta razón, son parte integrante de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Lista de abreviaturas utilizadas:

DMF: *N,N*-dimetilformamida

IR: infrarrojo

Los puntos de fusión (PF) se han medido en un Micro Köfler (MK).

Ejemplo 1: 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzacepin-3il)propanonitrilo

5 Se solubilizan 2 g (9 mmol) de 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona en 30 ml de DMF. A esta solución se añaden, a 25°C, 432 mg (10,8 mmol, 1,2 equivalentes) de hidruro de sodio en suspensión al 60% en aceite. Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añade una solución de 0,9 ml (10,8 mmol, 1,2 equivalentes) de 3-bromopropionitrilo en 10 ml de DMF. A continuación se calienta durante 24 horas a 50°C y después se evapora el disolvente. El residuo se recoge en diclorometano, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora en seco. Se obtienen 4,1 g de un residuo que se purifica mediante cromatografía flash sobre 300 g de sílice (eluyente = diclorometano/etanol: 95/5). Se obtienen 630 mg del producto indicado en el título en forma de un aceite y se recupera 1 g de 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona que no ha reaccionado (sólido blanco, PF = 196-198°C).

Rendimiento = 26%

IR (puro): $\nu = 2247, 1648, 1609, 1518, 1246, 1220, 1104 \text{ cm}^{-1}$

Ejemplo 2: 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)-amino]propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

15 *Fase 1: N-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)-3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)propanimidamida*

20 Se solubilizan 630 mg (3,27 mmol, 1,5 equivalentes) de clorhidrato de 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metanoamina en 10 ml de metanol bajo nitrógeno. A esta solución se añaden 0,46 ml (3,27 mmol, 1,5 equivalentes) de trietilamina y 260 mg (2,62 mmol) de cloruro de cobre (I) (pureza: 90%). A continuación se añaden gota a gota 600 mg (2,18 mmol) de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)propanonitrilo en solución en 10 ml de metanol. Se calienta a reflujo durante 12 horas y después se enfría a temperatura ambiente y se añaden 5 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 35% y 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se extrae, se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora en seco. Se obtienen 1,08 g de un aceite marrón que contiene un 47% del producto previsto. Este aceite se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

25 *Fase 2: 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)-amino]propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona*

30 Se solubiliza 1 g del producto obtenido en la Fase 1 (que contiene un 47% de la amidina) en 15 ml de metanol y después se enfría esta solución a 0°C y se añaden 100 mg (2,61 mmol, 1,2 equivalentes) de tetraborohidruro de sodio. Se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se añaden 5,3 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20% y 20 ml de diclorometano. Se agita vigorosamente durante 15 minutos. A continuación, la fase orgánica se extrae, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora en seco. Se obtiene 1 g de un aceite que se purifica mediante cromatografía flash sobre 100 g de sílice (eluyente = diclorometano/etanol/NH₄OH: 90/10/1) para obtener 300 mg del producto previsto en forma de un aceite.

Rendimiento = 30% (en 2 etapas)

35 IR (pur): $\nu = 3302, 1649 \text{ cm}^{-1}$

Ejemplo 3: 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0] octa-1, 3, 5-trien-7-il)metil)- (metil)amino] propil]-7,8-dimetoxi-1, 3, 4, 5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

Fase 1: Clorhidrato de 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)amino]propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

40 Se solubilizan 300 mg (0,65 mmol) de la amina obtenida en el Ejemplo 2, Fase 2, en 10 ml de acetonitrilo. A esta solución se añaden 0,65 ml (1,3 mmol, 2 equivalentes) de una solución de ácido clorhídrico 2M en dietil éter. Se agita durante 15 minutos a 25°C y después se evapora en seco. El producto se cristaliza en 20 ml de acetona. El sólido se filtra y se seca. Se obtienen 230 mg de cristales blancos.

Rendimiento = 71%

45 PF = 204-206°C

Fase 2: 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)(metil)-amino]propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

50 Se solubilizan 180 mg (0,36 mmol) del clorhidrato obtenido en la Fase 1 en una mezcla de 10 ml de metanol y 5 ml de diclorometano. A esta solución se añaden 0,04 ml (0,54 mmol, 1,5 equivalentes) de formaldehído (37% en agua) y un grano de verde de bromocresol. Se añade una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N hasta alcanzar un pH = 4 (color amarillo de la solución) y después se agita durante 30 minutos a 25°C. A continuación se añaden 23 mg (0,36

mmol) de cianoborohidruro de sodio, se agita durante 12 horas a 25°C manteniendo el pH en 4, después se evapora en seco. Se obtienen 250 mg de un aceite que se purifica mediante cromatografía flash sobre 100 g de sílice (eluyente = diclorometano/etanol/MH₄OH: 90/10/1) para obtener 100 mg del producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro que cristaliza a temperatura ambiente.

5 Rendimiento = 58%

PF = 98-100°C

Ejemplo 4: Clorhidrato de 3-{3-[[[(7S)-3, 4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1, 3, 5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3, 4, 5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

10 El clorhidrato del producto obtenido en el Ejemplo 3, Fase 2, se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, Fase E).

Ejemplo 5: 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil) amino] propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

Fase 1: N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)-N-metilpropanimidamida

15 Se solubilizan 691 mg (2,83 mmol, 1,5 equivalentes) de clorhidrato de 1-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanoamina en 10 ml de metanol bajo nitrógeno. A esta solución se añaden 0,4 ml (2,83 mmol, 1,5 equivalentes) de trietilamina y 224 mg (2,26 mmol) de cloruro de cobre (I) (pureza: 90%). A continuación se añaden gota a gota 520 mg (1,89 mmol) de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)propanonitrilo en solución en 10 ml de metanol. Se calienta a reflujo durante 24 horas y después se enfría a temperatura ambiente y se añaden 5
20 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 35% y 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se extrae, se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora en seco. Se obtienen 1,08 g de un aceite marrón que contiene un 46% del producto previsto. Este aceite se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

Fase 2: 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)-amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

25 Se solubiliza 1 g del producto obtenido en la Fase 1 (que contiene un 46% de la amidina) en 15 ml de metanol y después se añaden, a temperatura ambiente, 86 mg (2,26 mmol, 1,2 equivalentes) de tetraborohidruro de sodio. Se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se añaden 5 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 20% y 20 ml de diclorometano. Se agita vigorosamente durante 15 minutos. A continuación, la fase orgánica se extrae, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y después se evapora en seco. Se obtiene 1 g de un aceite
30 que se purifica mediante cromatografía flash sobre 100 g de sílice (eluyente = diclorometano/etanol/NH₄OH: 90/10/1) para obtener 210 mg del producto indicado en el título en forma de un aceite.

Rendimiento = 24% (en 2 etapas)

IR (pur): $\nu = 1633, 831-672 \text{ cm}^{-1}$

35 **Ejemplo 6: Clorhidrato de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0] octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil) amino]propil}-7, 8-dimetoxi-1,3, 4, 5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona**

El clorhidrato del producto obtenido en el Ejemplo 5, Fase 2, se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, Fase E).

Ejemplo 7: Clorhidrato de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

40 A partir de la (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina racémica y siguiendo el protocolo descrito encadenando los Ejemplos 2 y 3 se obtiene 3-{3-[[[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil]}(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona.

A continuación se separan 2,1 g de este compuesto racémico en una columna de 60 cm x 60 mm empaquetada con 2,1 kg de fase Chiralpak® AD (granulometría 20 μm). El eluyente utilizado es una mezcla etanol/acetonitrilo/dietilamina (10/90/0,1 en volumen) a un caudal de 50 ml/min. El detector ultravioleta asociado se utiliza a una longitud de onda de 280 nm. Se obtienen 0,95 g del enantiómero de configuración (R) en forma de un merengue blanco y además 0,95 g del enantiómero de configuración (S) también en forma de un merengue blanco.

45 Después se obtiene el clorhidrato del enantiómero de configuración (S) siguiendo el procedimiento descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, Fase E).

Ejemplo 8: Clorhidrato de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3, 4, 5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona

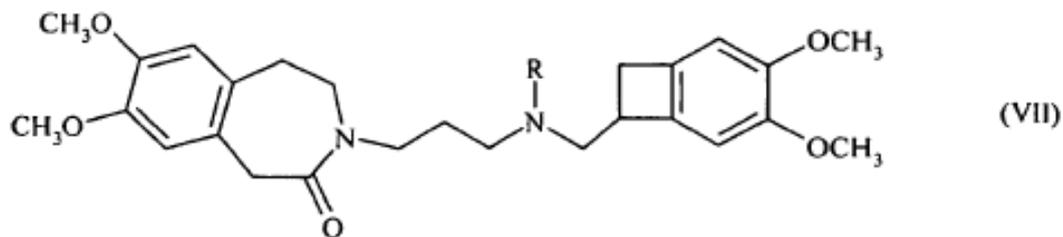
A partir de la (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-*N*-metilmetanoamina racémica y siguiendo el protocolo descrito en el Ejemplo 5 se obtiene 3-{3-[[[(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona.

5 A continuación se separan 2,1 g de este compuesto racémico en una columna de 60 cm x 60 mm empaquetada con 2,1 kg de fase Chiralpak® AD (granulometría 20 µm). El eluyente utilizado es una mezcla etanol/acetonitrilo/dietilamina (10/90/0,1 en volumen) a un caudal de 50 ml/min. El detector ultravioleta asociado se utiliza a una longitud de onda de 280 nm. Se obtienen 0,95 g del enantiómero de configuración (R) en forma de un merengue blanco y además 0,95 g del enantiómero de configuración (S) también en forma de un merengue blanco.

10 Después se obtiene el clorhidrato del enantiómero de configuración (S) siguiendo el procedimiento descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, Fase E).

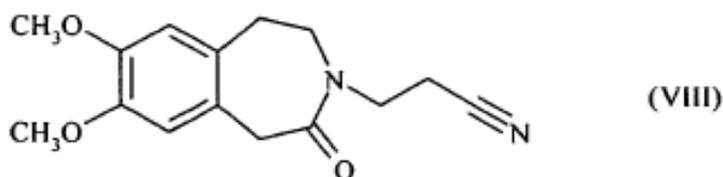
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (VII) en forma racémica u ópticamente activa:

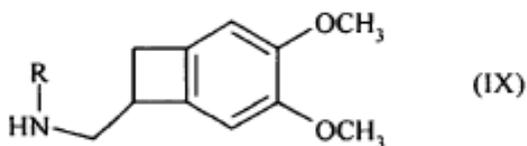


donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

- 5 caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII):

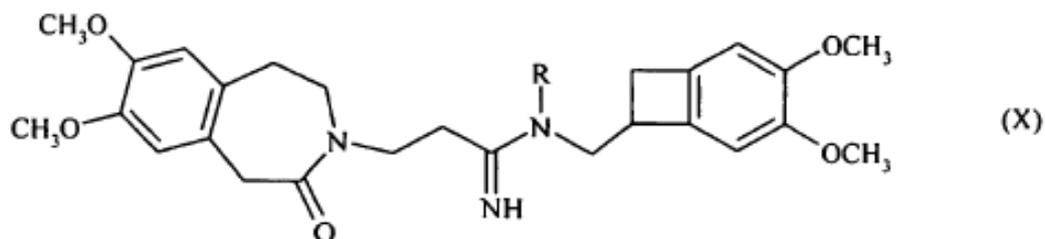


se somete a reacción con el compuesto de fórmula (IX), en forma racémica u ópticamente activa, en forma de base libre o de sal:



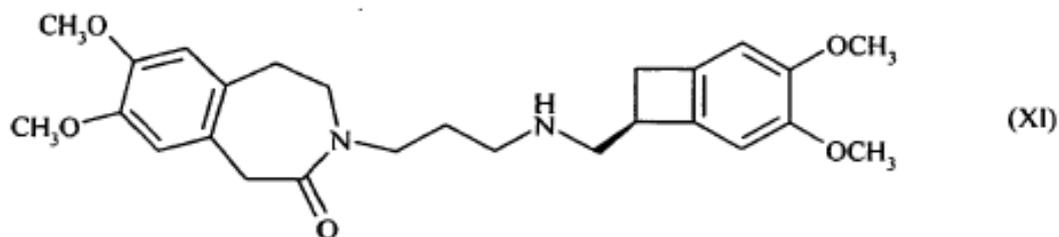
- 10 donde R tiene el significado arriba definido,

en presencia de una sal de un metal de transición o de un lantánido, en un disolvente, para obtener el compuesto de fórmula (X), en forma racémica u ópticamente activa:

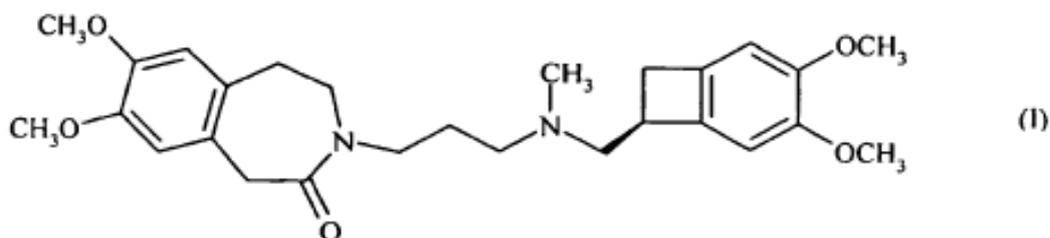


que se transforma en el compuesto de fórmula (VII) mediante un agente donador de hidruro.

- 15 2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IX) tiene la configuración (S).
3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque R representa un átomo de hidrógeno y el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es el compuesto de fórmula (XI), un caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



que se puede someter a *N*-metilación para obtener ivabradina, de fórmula (I):

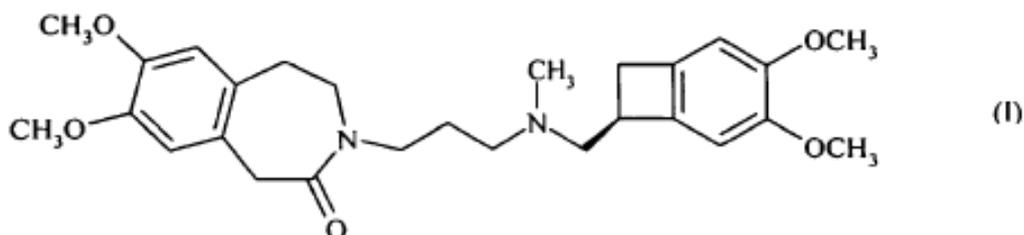


que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

5

4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque R representa un grupo metilo y el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es ivabradina, de fórmula (I), un caso particular de los compuestos de fórmula (VII):

10

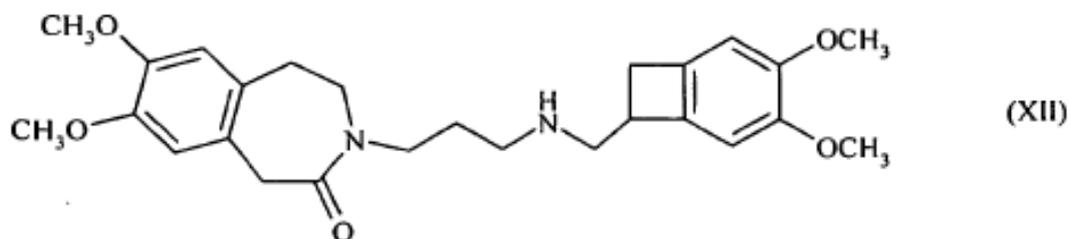


que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

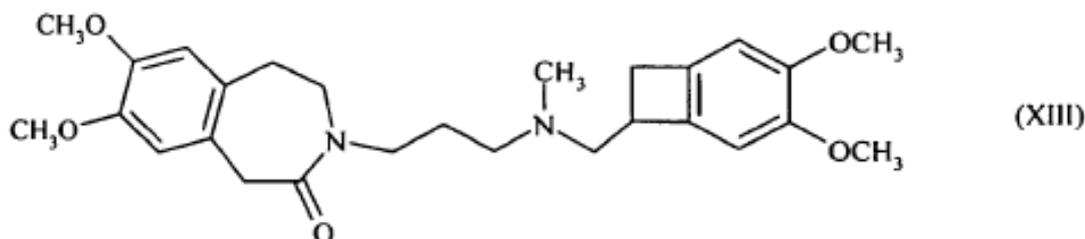
15

5. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IX) está en forma racémica.
6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque R representa un átomo de hidrógeno y el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es el compuesto racémico de fórmula (XII), un caso particular de los compuestos de fórmula (VII):

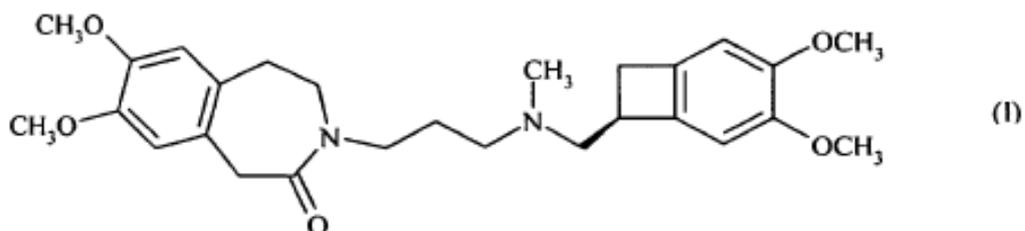
20



que se puede someter a *N*-metilación para obtener el compuesto racémico de fórmula (XIII):



cuya resolución óptica conduce a la ivabradina, de fórmula (I):

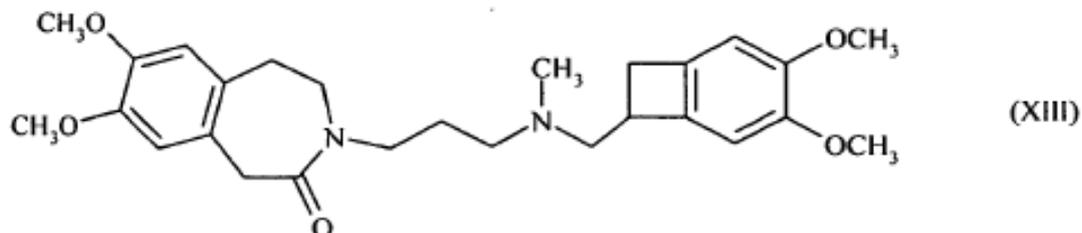


que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

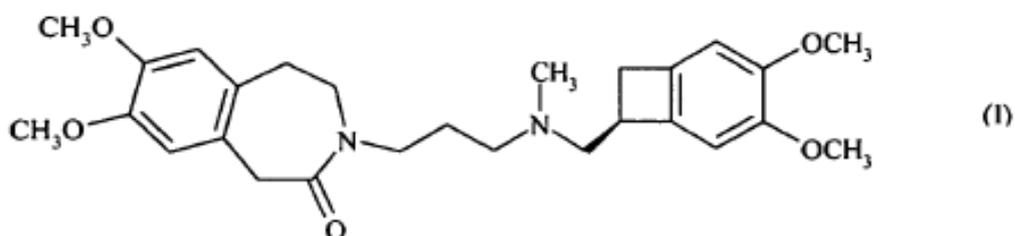
5

7. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque R representa un grupo metilo y el producto de reacción del compuesto de fórmula (X) con el agente donador de hidruro es el compuesto racémico de fórmula (XIII), un caso particular de los compuestos de fórmula (VII):

10



cuya resolución óptica conduce a la ivabradina, de fórmula (I):



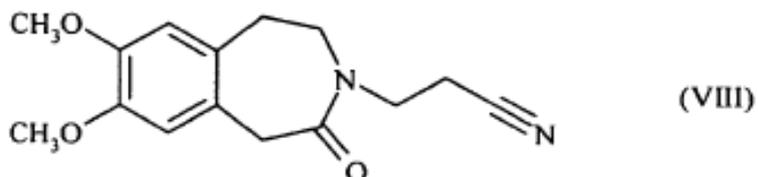
que, en caso dado, se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

15

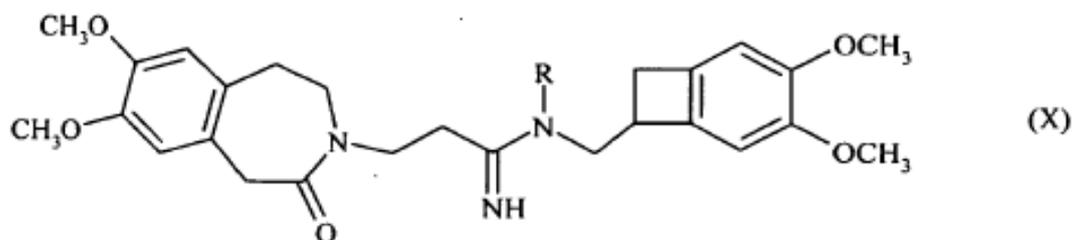
8. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la sal de metal de transición o de lantánido utilizada para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) se selecciona de entre cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), trifluorometanosulfonato de ytrio (III), trifluorometanosulfonato de lantano (III), trifluorometanosulfonato de praseodimio (III), trifluorometanosulfonato de neodimio (III), trifluorometanosulfonato de samario (III), trifluorometanosulfonato de europio (III), trifluorometanosulfonato de gadolinio (III), trifluorometanosulfonato de terbio (III), trifluorometanosulfonato de disprosio (III), trifluorometanosulfonato de holmio (III), trifluorometanosulfonato de erbio (III) y trifluorometanosulfonato de lutecio (III).

25

9. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) se elige de entre disolventes alcohólicos, sulfóxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida y *N*-metilpirrolidona.
- 5 10. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el agente donador de hidruro utilizado para llevar a cabo la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VII) se selecciona de entre tetraborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, complejo borano-morfolina y complejo borano-dimetilamina.
11. Compuesto de fórmula (VIII):



- 10 12. Compuesto de fórmula (X), en forma racémica u ópticamente activa:



en la que R tiene el significado definido en la reivindicación 1.