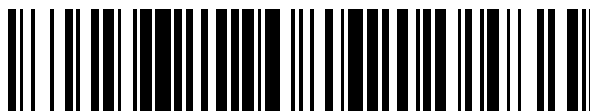


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 042**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/16** (2006.01)

**C07C 235/74** (2006.01)

**C07C 323/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11290091 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2364972**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de ivabradina y de sus sales de adición**

30 Prioridad:

**17.02.2010 FR 1000657**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.02.2013**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**PEGLION, JEAN-LOUIS y  
CAIGNARD, PASCAL**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

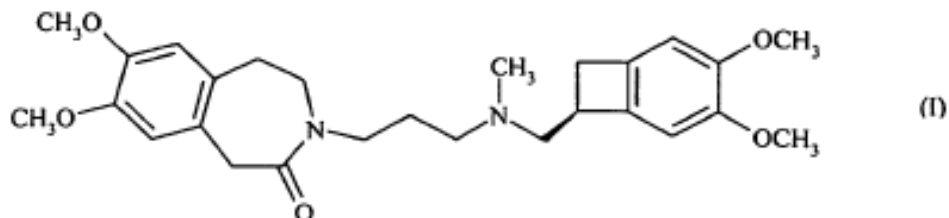
**ES 2 396 042 T3**

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

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-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona,

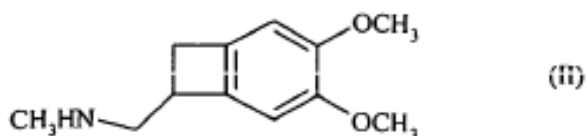
de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos.

- 10 La ivabradina y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en especial 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 la angina de pecho, infarto de miocardio y los trastornos del ritmo asociados, y también de diferentes patologías que implican trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y en la insuficiencia cardíaca.

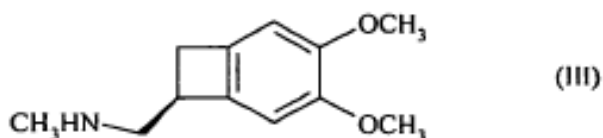
En la patente europea EP 0 534 859 se describe la preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en particular de su clorhidrato.

- 15 Los documentos 2008/146308 y WO 2005/110993 describen la síntesis de ivabradina.

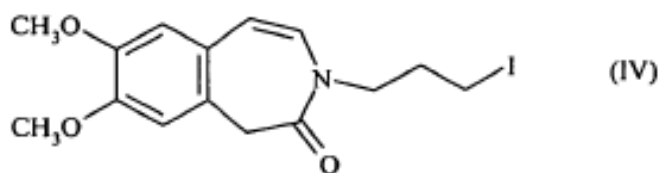
La presente invención describe la síntesis de clorhidrato de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (II):



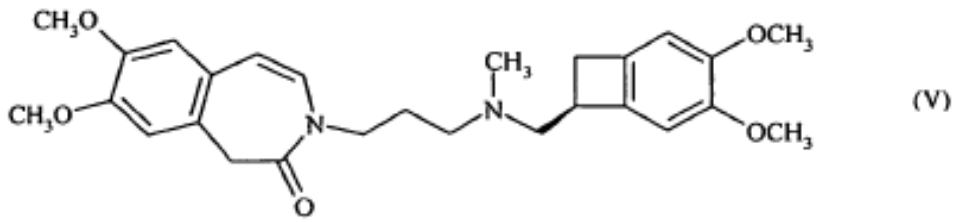
que se desdobra para obtener el compuesto de fórmula (III):



- 20 el cual se somete a reacción con el compuesto de fórmula (IV):



para obtener el compuesto de fórmula (V):

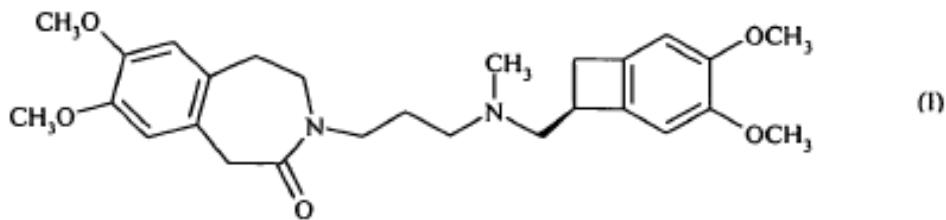


cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina, que se transforma después en su clorhidrato.

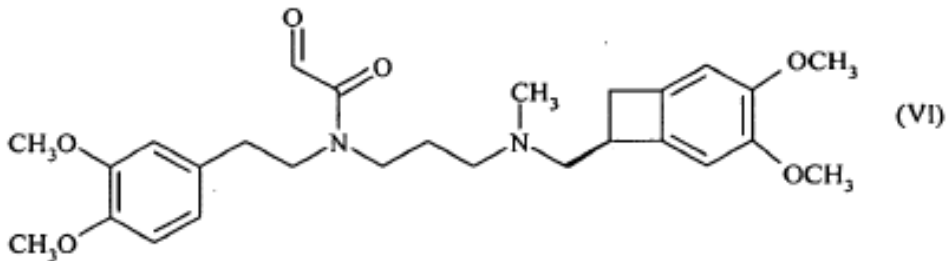
El inconveniente de esta vía de síntesis es que sólo produce ivabradina con un rendimiento del orden del 1%.

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

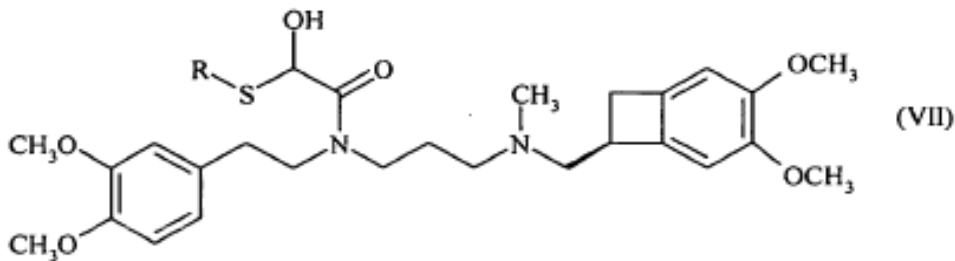
La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de ivabradina, de fórmula (I):



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI):

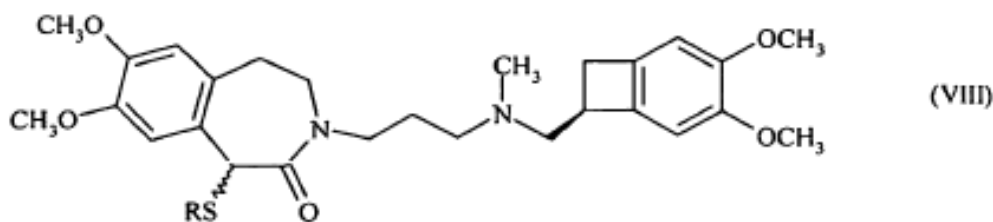


10 se somete a la acción de un tiol, en un disolvente orgánico, para formar el hemitioacetal de fórmula (VII):



donde R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, opcionalmente perfluorado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, o un grupo  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,

que se somete a una reacción de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



donde R tiene el significado arriba definido,

5 el cual se somete a una reacción de reducción para obtener la ivabradina de fórmula (I), que en caso dado se puede transformar en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, ácido seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, benzenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

Preferentemente, el disolvente utilizado en la reacción de formación del hemiacetal de fórmula (VII) es diclorometano.

Preferentemente, el tiol seleccionado para su reacción con el compuesto de fórmula (VI) es tiofenol.

10 El disolvente utilizado de forma preferente para la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) es diclorometano.

En una forma de realización preferente de la invención, la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de un reactivo seleccionado de entre anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

15 De forma especialmente preferente, la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de anhídrido trifluoroacético.

De forma especialmente preferente, la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de anhídrido trifluoroacético y un ácido de Lewis seleccionado entre  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  o  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .

20 De forma particularmente preferente, la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de anhídrido trifluoroacético y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

La reacción de reducción del compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo preferentemente en presencia de níquel de Raney en etanol o en presencia de yoduro de samario(II) en tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de fórmulas (VI), (VII) y (VIII) son productos nuevos, útiles como productos intermedios de síntesis en la industria química o farmacéutica, en particular en la síntesis de la ivabradina, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos, y como tales son parte integrante de la presente invención.

#### Lista de las abreviaturas utilizadas:

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

THF: tetrahidrofurano

30 IR: infrarrojo

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Los puntos de fusión (PF) se han medido en el banco de Köfller (BK).

Los espectros infrarrojos se han registrado en un aparato Infra-rouge Bruker, tensor 27, accesorio ATR Golden Gate. Los productos se depositan puros sobre la pletina.

**Ejemplo 1: [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]carbamato de terc-butilo**

5 A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (10 g; 55,2 mmol) en diclorometano (200 ml) se añade dicarbonato de di-terc-butilo (12 g; 55,2 mmol). Después de 1 hora de contacto a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en pentano (100 ml) y, después de 1 hora de contacto a temperatura ambiente, la suspensión se filtra con fritas. Se obtienen 13,2 g del producto indicado en el título en forma de un sólido.

Rendimiento = 85%; PF = 65 ± 2°C.

**Ejemplo 2: 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil]-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]carbamato de terc-butilo**

10 A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (7,6 g; 27 mmol) en 40 ml de DMF se añade NaH (60% en aceite) (1,14 g; 28,5 mmol) en pequeñas fracciones a temperatura ambiente. Después de 1 hora de contacto a temperatura ambiente, se añade una solución de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-1-propanoamina (7,68 g; 27 mmol) en 16 ml de DMF y el medio de reacción se calienta luego a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre una mezcla de agua destilada y hielo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía con sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 95/5) y se obtienen 9,1 g del producto indicado en el título en forma de un aceite.

Rendimiento = 64%; IR: ν = 3340, 1678, 1519, 1167 cm<sup>-1</sup>

**Ejemplo 3: N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N'-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-N-metil-1,3-propanodiamina**

20 9 g (17 mmol) del compuesto obtenido en la etapa anterior se disuelve en una solución de etanol clorhídrico 2,8 N. Después de 2 horas de contacto a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en sosa 1N y luego se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y de concentrarla bajo presión reducida, se obtienen 6,8 g del producto indicado en el título en forma de un aceite.

25 Rendimiento = 93%; IR: ν = 3304, 2793, 1261, 1236, 1205, 1153 cm<sup>-1</sup>.

**Ejemplo 4: N-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-hidroxiacetamida**

*Etapa 1: Acetato de 2-{13-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil} [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino}-2-oxoetilo*

30 A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (6,8 g; 15,8 mmol) en 200 ml de diclorometano se añade, a 0°C, trietilamina (3,1 g; 22 mmol) y después gota a gota cloruro de acetoxiacetilo (2,1 ml; 19 mmol). Después de media hora de contacto a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua destilada y la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentrar la fase orgánica bajo presión reducida se obtienen 8 g de l producto del título en forma de un aceite, que se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

35 *Etapa 2: N-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-hidroxiacetamida*

40 A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (8 g) en 80 ml de una mezcla agua/metanol (2/1) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,3 g; 60,4 mmol). Después de 1 hora de contacto a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se recoge en agua destilada. Tras extracción con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 6,2 g del producto indicado en el título en forma de un aceite.

Rendimiento = 81 % (2 etapas); IR: ν = 3406, 2794, 1641, 1261, 1236, 1205, 1153 cm<sup>-1</sup>

**Ejemplo 5: N-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-oxoacetamida**

45 A una solución de cloruro de oxalilo (0,6 ml; 6,77 mmol) en 25 ml de diclorometano se añade, a -78°C, una solución de DMSO (0,9 ml; 12,32 mmol) en 5 ml de diclorometano. Después de 1 hora de contacto a -78°C, se añade, en 0,5 horas,

5 una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (3 g; 6,16 mmol) en 25 ml de diclorometano. Después de 1 hora de contacto a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añade trietilamina (4,3 ml; 30,8 mmol) y el medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, vertiéndose a continuación sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y después se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 2,7 g del producto indicado en el título en forma de un aceite.

Rendimiento = 89%; IR:  $\nu = 2788, 1645, 1589, 1261, 1236, 1207, 1151 \text{ cm}^{-1}$ .

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

10 A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (2,6 g; 5,17 mmol) en 60 ml de diclorometano se añade tiofenol (0,53 ml; 5,17 mmol). Después de 1 noche de contacto a temperatura ambiente, se añaden sucesivamente anhídrido trifluoroacético (6,5 ml; 47 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (6,5 ml; 26 mmol). El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El residuo obtenido después de secado sobre  $\text{MgSO}_4$  de la fase orgánica y concentración bajo presión reducida se purifica por cromatografía con sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  28%: 97/3/0,3). Se obtienen 1,15 g del producto indicado en el título en forma de un aceite.

15 Rendimiento = 38%; IR:  $\nu = 2790, 1641, 1245, 1205, 1174 \text{ cm}^{-1}$ .

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

20 A una solución del compuesto de la etapa anterior (0,8 g; 1,39 mmol) en etanol se le añade níquel de Raney (2,5 g) (50% en  $\text{H}_2\text{O}$ ). Después de 1 hora de contacto bajo reflujo, la suspensión se enfría y después de filtra mediante Celite. Se obtienen 600 mg del producto indicado en el título en forma de un aceite.

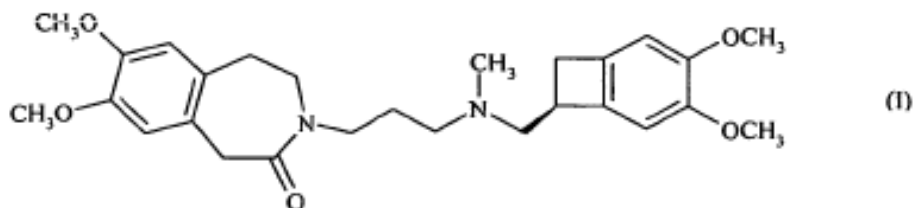
Rendimiento = 94%; IR:  $\nu = 2788, 1646, 1519, 1461, 1245, 1105 \text{ cm}^{-1}$ .

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

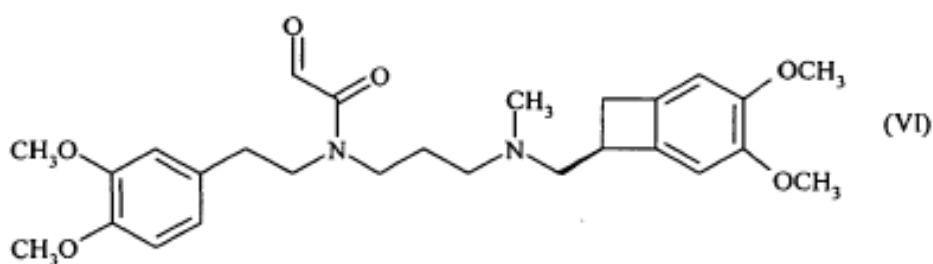
25 El producto indicado en el título se prepara a partir del producto obtenido en la etapa anterior siguiendo el procedimiento descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, Etapa E).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis de ivabradina, de fórmula (I):

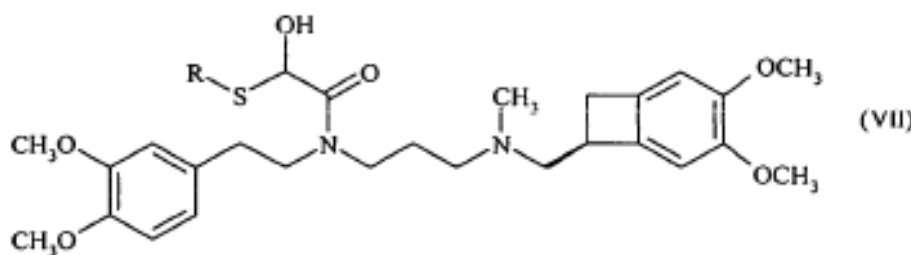


caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI):



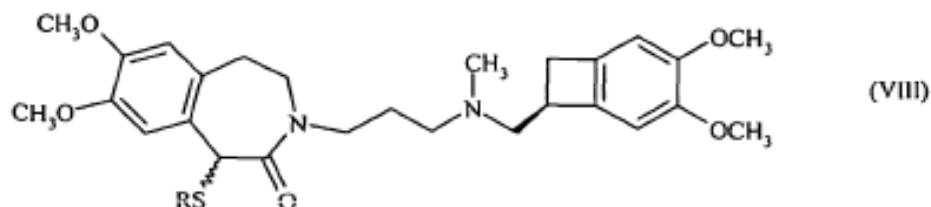
5

se somete a la acción de un tiol en un disolvente orgánico para formar el hemitioacetal de fórmula (VII):



donde R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, opcionalmente perfluorado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, o un grupo CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et,

- 10 el cual se somete a una reacción de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (VIII):

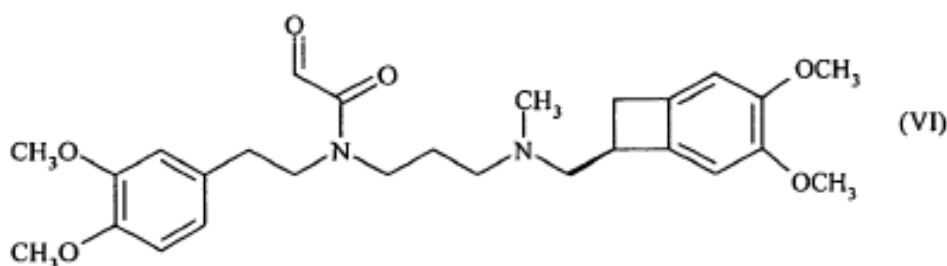


donde R tiene el significado arriba definido,

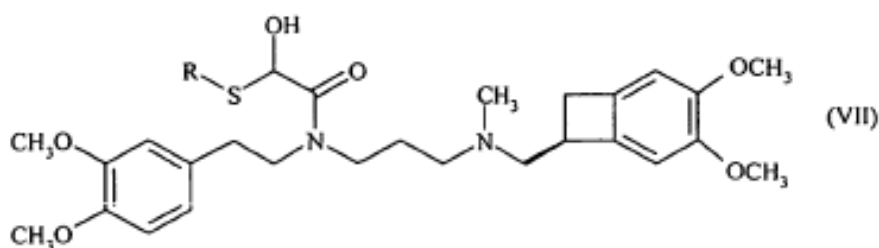
- 15 que se somete a una reacción de reducción para obtener ivabradina, de fórmula (I), que en caso dado se puede transformar en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, ácido seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado en la reacción de formación del hemitioacetal de fórmula (VII) es diclorometano.

3. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el tiol sometido a reacción con el compuesto de fórmula (VI) es tiofenol.
4. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el disolvente utilizado en la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) es diclorometano.
5. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de un reactivo seleccionado de entre anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.
6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de anhídrido trifluoroacético.
7. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 6, caracterizado porque la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de anhídrido trifluoroacético y de un ácido de Lewis seleccionado entre  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  o  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ .
8. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 7, caracterizado porque la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de anhídrido trifluoroacético y de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .
9. Procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo en presencia de níquel de Raney en etanol o en presencia de yoduro de samario(II) en tetrahidrofurano.
10. Compuesto de fórmula (VI):



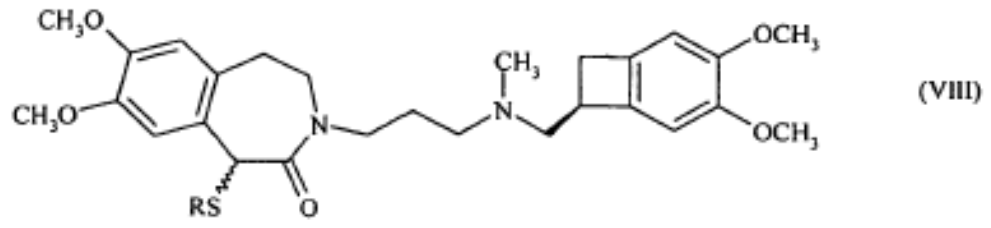
11. Compuesto de fórmula (VII):



25 donde R representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, opcionalmente perfluorado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, o un grupo  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ .

12. Compuesto de fórmula (VIII):





donde R tiene el significado definido en la reivindicación 11.