(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 332**

(51) Int. CI.:

C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2009 E 09290990 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2202225**

(54) Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable**

(30) Prioridad:

24.12.2008 FR 0807444

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

(73) Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR

(72) Inventor/es:

PEGLION, JEAN-LOUIS;
DESSINGES, AIMÉE;
SERKIZ, BERNARD;
LERESTIF, JEAN-MICHEL y
LECOUVE, JEAN-PIERRE

(74) Agente/Representante:

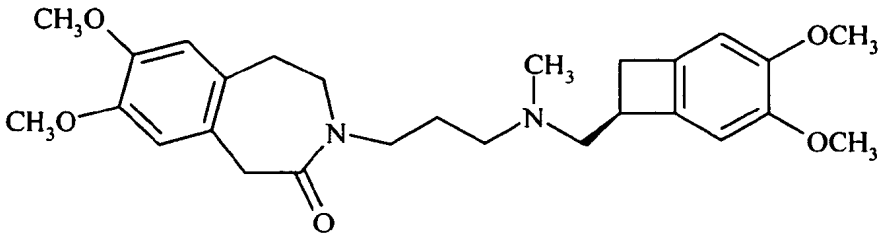
AZNÁREZ URBIETA, Pablo

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):



(I)

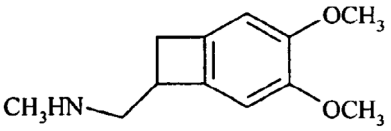
o 3-{3-[{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona,

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

La ivabradina y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más 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 de la insuficiencia cardíaca.

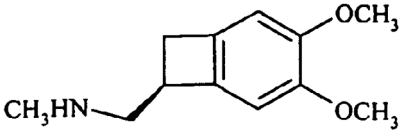
En la patente europea EP 0 534 859 se describe la preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente de su clorhidrato.

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



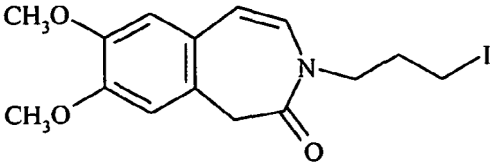
(II)

que se desdobla para conducir al compuesto de fórmula (III):



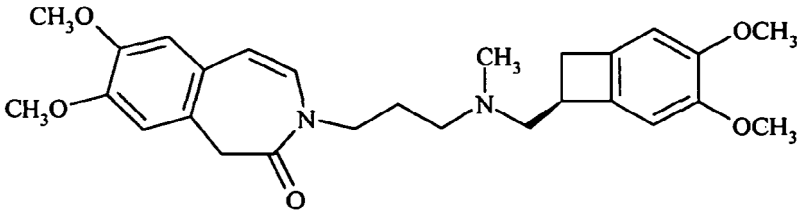
(III)

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



(IV)

para obtener el compuesto de fórmula (V):



(V)

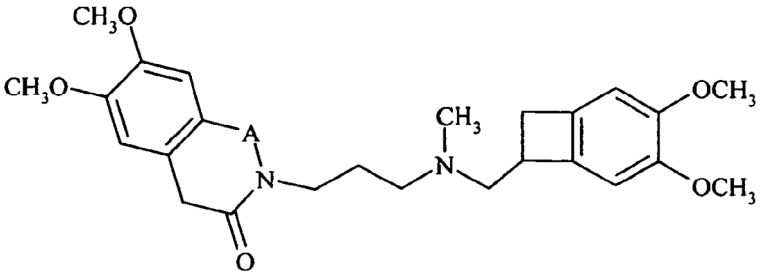
cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina, que se transforma después en su clorhidrato.

El inconveniente de esta vía de síntesis es que conduce a la ivabradina con un rendimiento de sólo un 1%.

En las solicitudes internacionales WO 2008/146308 y WO 2008/065681 se describen procedimientos de síntesis de ivabradina alternativos, también basados en reacciones de alquilación.

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

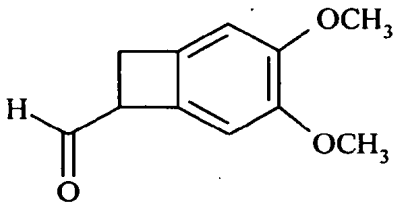
La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (VI) en su forma racémica u ópticamente activa:



(VI)

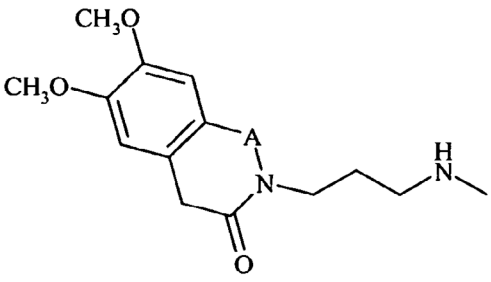
donde A representa H_2C-CH_2 o HC=CH,

donde el compuesto de fórmula (VII), en su forma racémica u ópticamente activa:



(VII)

se somete a una reacción de aminación reductora con el compuesto de fórmula (VIII):



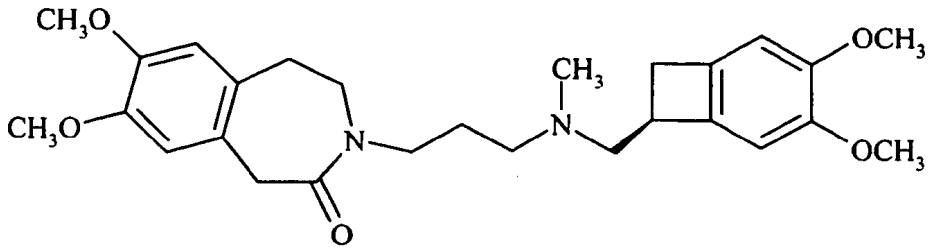
(VIII)

donde A tiene el significado arriba definido,

en presencia de un agente de reducción, en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos.

En una forma de realización preferente de la invención, el compuesto de fórmula (VII) está en su forma ópticamente activa, en particular en configuración (*S*).

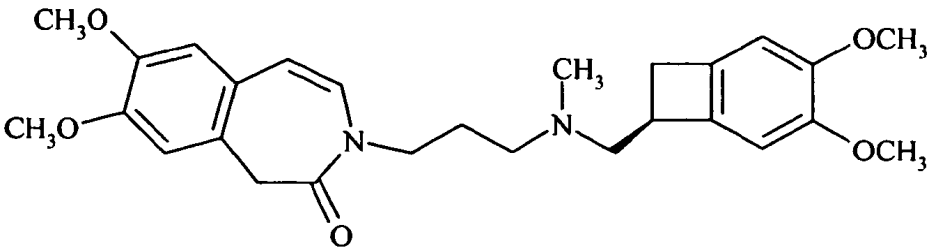
Cuando A representa H_2C-CH_2, el producto de la aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) de configuración (*S*) con el compuesto de fórmula (VIII) es la ivabradina de fórmula (I):



(I)

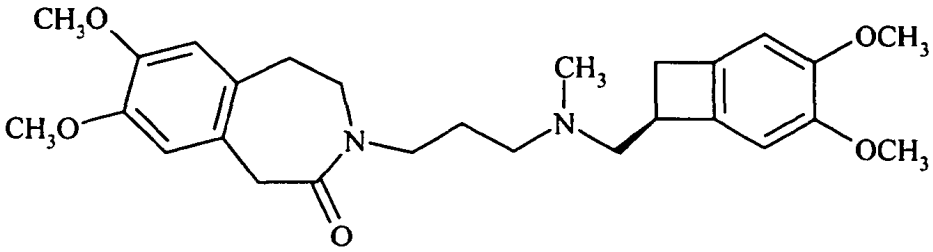
que se puede transformar en caso dado en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico,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

Cuando A representa HC=CH, el producto de la aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) de configuración (*S*) con el compuesto de fórmula (VIII) es el compuesto de fórmula (V):



(V)

cuya hidrogenación catalítica produce a la ivabradina de fórmula (I):

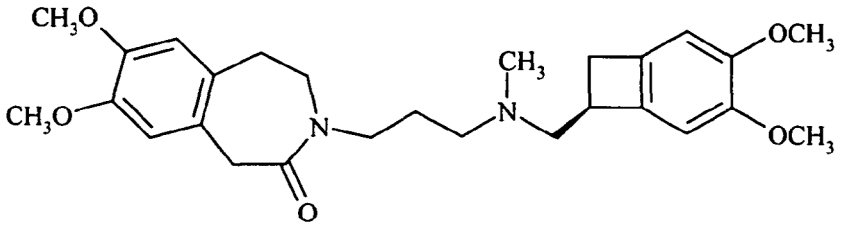


(I)

que se puede transformar en caso dado 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 (VII) está en su forma racémica. En este caso, la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) racémico con el compuesto de fórmula (VIII) va seguida de una etapa de resolución óptica del compuesto de fórmula (VI) obtenido.

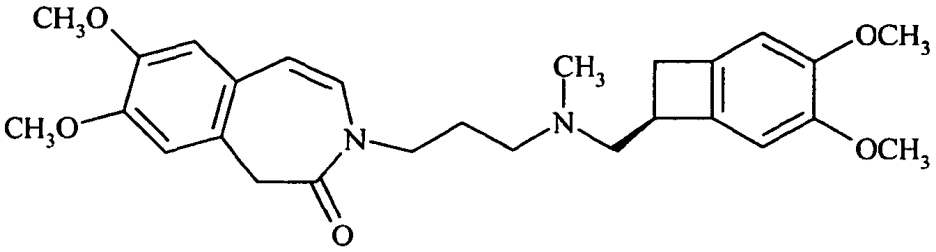
Cuando A representa H_2C-CH_2, el producto obtenido después de la etapa de resolución óptica del compuesto de fórmula (VI) es la ivabradina de fórmula (I):



(I)

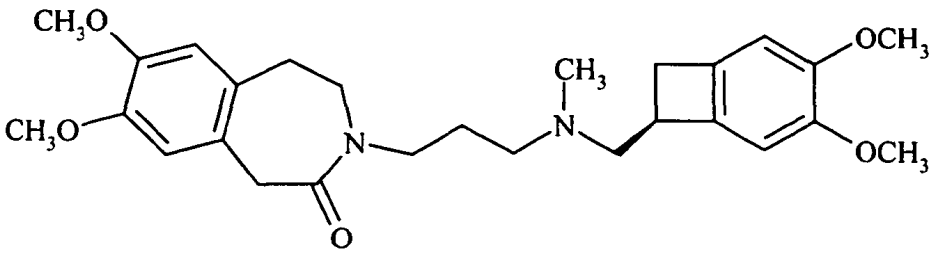
que se puede transformar en caso dado en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico,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

Cuando A representa HC=CH, el producto obtenido después de la etapa de resolución óptica del compuesto de fórmula (VI) es el compuesto de fórmula (V):



(V)

cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina de fórmula (I):



(I)

que se puede transformar en caso dado 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.

Entre los agentes de reducción que se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) se pueden mencionar, de forma no limitativa, compuestos donadores de hidruro o hidrógeno molecular en presencia de un catalizador.

Entre los agentes reductores que se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) se pueden mencionar, de forma no limitativa, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio e hidrógeno molecular en presenta de un catalizador, tal como paladio, platino, níquel, rutenio, rodio, así como sus derivados, en particular en forma soportada o en forma de óxido.

Preferentemente, el agente de reducción utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VIII) es triacetoxiborohidruro de sodio.

Entre los disolventes que se pueden utilizar para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) se pueden mencionar, de forma no limitativa: tetrahidrorufano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetatos, alcoholes, preferentemente etanol, metanol o isopropanol, tolueno y xileno.

En una forma de realización preferente de la invención, el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) está constituido por una mezcla de disolventes orgánicos.

Preferentemente, el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) está constituido por una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano.

El compuesto de fórmula (VII) en forma racémica u ópticamente activa es un producto nuevo, útil como producto intermedio 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 es parte integrante de la presente invención.

Lista de abreviaturas utilizadas:

DMF: *N,N*-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

IR: infrarrojo

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Los puntos de fusión (PF) se han medido en un banco de Köfler (BK).

Ejemplo 1: 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3 benzazepin-2-ona

Cincuenta gramos (0,18 mol) de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-il)propanal se disuelven en 625 ml de metanol. Esta solución se enfría a 0ºC y después se añaden 62,5 ml (0,81 mol; 4,5 equivalentes) de una solución acuosa al 40% de metilamina. La mezcla se agita durante una hora a 0ºC y después se añaden 7,5 g (0,2 mol; 1,1 equivalentes) de $NaBH_4$. La mezcla se agita de nuevo durante 30 minutos a 0ºC y después durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora el metanol. El residuo se recoge en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1N) y se lava con acetato de etilo. A continuación, la fase acuosa se lleva a pH = 8 mediante la adición de sosa al 20% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora hasta sequedad, para obtener 52 g de un aceite, que se purifica mediante cromatografía flash en 1,5 kg de sílice (eluyente = diclorometano/etanol/NH_4OH: 80/20/2). Se obtienen 42 g del producto previsto en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 80%; PF (BK) = 68-70ºC

Ejemplo 2: 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-dihidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona

Fase 1: [3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-3-benzazepin-3-il)propil]metil- carbamato de terc-butilo

1,7 g (7,8 mmol) de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona se suspenden en 35 ml de DMF y después se añaden 374 mg (9,35 mmol, 1,2 equivalentes) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite). Se obtiene una solución clara de color amarillo pálido, que se agita durante una hora a 25ºC. A continuación se añaden gota a gota 1,94 g (9,35 mmol, 1,2 equivalentes) de (3-cloropropil)metil-carbamato de terc-butilo en solución en 10 ml de DMF. Se calienta a 50ºC durante una noche y después el disolvente se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se obtienen 4,2 g de un aceite, que se purifica mediante cromatografía flash en 200 g de sílice (eluyente = diclorometano/acetato de etilo: 80/20). De este modo se obtienen 2,3 g del producto previsto en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento = 77%; IR (puro): v = 1685, 1659, 1155, 1102, 872, 770 cm^{-1}.

Fase 2: 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin 2-ona

1,9 g (4,86 mmol) del producto obtenido en la Fase 1 se disuelven en 30 ml de etanol y a esta solución se añaden 7 ml (24,3 mmol, 5 equivalentes) de etanol clorhídrico (3,5N). La mezcla se calienta durante una noche a 60ºC y el medio de reacción se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se recoge en agua, a continuación la fase acuosa se ajusta a pH = 8 mediante la adición de sosa al 20% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y después se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,1 g del producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento = 78%; IR (puro): ν = 3400, 1651, 1610, 1510, 856, 710 cm^{-1}

Ejemplo 3: 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

El compuesto del título se puede obtener por ciclación de 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo tal como se describe en la literatura (véase Tetrahedron 1973, 29 73-76) o de acuerdo con la siguiente cadena de reacciones:

Fase 1: 3,4-dimetoxi-6-hidroxibenzaldehído

En un matraz de tres bocas se dispersan, bajo agitación, 40,8 g de cloruro de aluminio en 200 ml de diclorometano. La solución se enfría a 0ºC. Después se añade gota a gota una solución de 20 g (0,101 mol) de 3,4,6-trimetoxibenzaldehído disueltos en 100 ml de diclorometano. Entonces se deja que la temperatura aumente a 19ºC y se agita durante 45 minutos. El medio de reacción se hidroliza con 400 g de agua y hielo y después se añaden 100 ml de HCl 1N y se agita durante 30 minutos. Entonces se deja decantar y se extrae con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con 100 ml de HCl 1N, 100 ml de agua y 100 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl, después se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 16,4 g del producto del título.

Rendimiento = 77%; IR (puro): 1625, 1146 cm^{-1}

Fase 2: 2-formil-4,5-dimetoxifenil-sulfamato de dimetilo

16,2 g (0,0889 mol) de 3,4-dimetoxi-6-hidroxibenzaldehído se disuelven en 80 ml de DMF. La mezcla se enfría a 10ºC y se añaden, poco a poco, 24,6 g (0,178 mol) de carbonato de potasio. Luego se deja que la temperatura aumente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se enfría a aproximadamente 10ºC y se añaden gota a gota 10,1 ml (0,093 mol) de cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoílo. Entonces se deja que la temperatura aumente hasta TA y se agita durante 2 horas. El medio de reacción se vierte sobre 600 g de agua y hielo y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y se lava 3 veces con 50 ml de agua cada vez, después se seca en vacío. Se obtienen 21,3 g del producto del título.

Rendimiento = 83%; IR (puro): 1670, 1278, 1150 cm^{-1}

Fase 3: 2-(2-cianovinil)-4,5-dimetoxifenil-sulfamato de dimetilo

A una solución a 0ºC de 11,9 ml (0,0736 mol) de cianometilfosfonato de dietilo en 400 ml de THF se añaden, poco a poco, 3,1 g (0,0773 mol) de hidruro de sodio. La mezcla se enfría a -10ºC y se añade gota a gota una suspensión de 21,3 g (0,0736 mol) de 2-formil-4,5-dimetoxifenil-sulfamato de dimetilo en 200 ml de THF. Se agita durante 30 minutos y se hidroliza con 600 ml de una disolución de bicarbonato de sodio y agua (50/50), extrayéndose entonces la solución 2 veces con 300 ml de tolueno cada vez. La fase orgánica se lava con 100 ml de agua y 100 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl y después se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se cristaliza en 80 ml de diisopropil éter a temperatura ambiente y luego se filtra y lava con 20 ml de diisopropil éter y se seca en vacío. Se obtienen 18,4 g del producto indicado en el título.

Rendimiento = 80%; IR (puro): 2217, 1361, 1165 cm^{-1}

Fase 4: 2-(2-cianoetil)-4,5-dimetoxifenil-sulfamato de dimetilo

6,7 g (0,177 mol) de borohidruro de sodio se dispersan en 150 ml de THF. Luego se añade gota a gota una suspensión de 18,4 g (0,059 mol) de 2-(2-cianovinil)-4,5-dimetoxifenil-sulfamato de dimetilo en 200 ml de THF. Después se añaden gota a gota 48 ml de metanol. La mezcla se calienta durante 3 horas a 50ºC y luego se enfría y se añade 1 g (0,026 mol) de borohidruro de sodio. El medio de reacción se calienta a 50ºC durante 1 hora y luego se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se hidroliza vertiendo sobre el medio de reacción 60 ml de una disolución acuosa de HCl 4N y manteniendo la temperatura a aproximadamente 20ºC. Se añaden 40 g de hielo y 30 ml de agua y luego se extrae 2 veces con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl y después se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 17,4 g del producto indicado en el título.

Rendimiento = 94%; IR (puro): 2246 cm^{-1}

Fase 5: 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo

5,4 ml (0,0382 mol) de diisopropilamina redestilada se mezclan con 60 ml de THF bajo nitrógeno. La mezcla se enfría a -50ºC y se añaden gota a gota 15,3 ml (0,0382 mol) de butil-litio 2,5N en solución en hexano. Luego se deja que la temperatura aumente a -5ºC y se agita durante 10 minutos. La solución se enfría a -60ºC y se añade gota a gota una solución de 3 g (0,00954 mol) de 2-(2-cianoetil)-4,5-dimetoxifenil-sulfamato de dimetilo en 35 ml de THF. Después se deja que la temperatura aumente lentamente hasta -24ºC controlando mediante HPLC la desaparición del reactivo. El medio de reacción se añade a una mezcla de agua y hielo y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente son sosa 1N, una disolución acuosa de HCl 1N, agua y una disolución acuosa saturada de NaCl, y después se secan sobre $MgSO_4$ y se filtran, los disolventes se evaporan. Se obtienen 2 g de un residuo, que se purifica por cromatografía flash con 70 g de sílice (eluyente = diclorometano) para obtener 0,9 g del producto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 50%; PF (BK) = 89 - 91ºC

Ejemplo 4: *(R,S)*-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbaldehído

10 g (52,8 mmol) de 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo se disuelven en 100 ml de tolueno anhidro. La mezcla se enfría a -78ºC y después se añaden gota a gota 55 ml de una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (1,2M en tolueno) manteniendo la temperatura por debajo de -65ºC (tiempo de adición = 45 minutos). La mezcla se agita durante 1 hora a -78ºC después de finalizar la adición. Luego se hidroliza añadiendo gota a gota 20 ml de metanol. Se deja que la temperatura vuelva a -30ºC y después el medio de reacción se añade a 200 ml de HCl (0,1N) y se extrae 2 veces con éter. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, y luego se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad, para obtener 8 g del producto indicado en el título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento = 79%; IR (puro): ν = 2714, 2630, 1712 cm^{-1}.

Ejemplo 5: (*R,S*)-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-benzazepin-2-ona

8 g (52,4 mmol, 1,2 equivalentes) de (*R,S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbaldehído se disuelven en una mezcla de 150 ml de THF anhidro y 20 ml de diclorometano. Se añaden 12,8 g (43,6 mmol) de 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona y 2,48 ml (43,6 mmol) de ácido acético. Se enfría a 0ºC y se agita durante 30 minutos. Después se añaden 14 g (65,6 mmol, 1,5 equivalentes) de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción es instantánea. Se evapora hasta sequedad. Después, el residuo se recoge en sosa 1N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad, para obtener 20 g de un aceite, que se purifica mediante cromatografía flash en 800 g de sílice (eluyente = diclorometano/etanol/NH_4OH: 90/10/1). Se obtienen 16,8 g del producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro, que cristaliza a temperatura ambiente.

Rendimiento = 82%; PF (BK) = 98 - 100ºC

Ejemplo 6: Clorhidratode3-{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-2*H*-3-benzazepin-2-ona

2,1 g del compuesto racémico obtenido en el Ejemplo 5 se separan 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 0,95 g del enantiómero de configuración (*S*) también en forma de un merengue blanco. A continuación se obtiene el clorhidrato del enantiómero de configuración (*S*) siguiendo el modo de operación descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, fase E).

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

1,1 g (3,78 mmol) de 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-dihidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona se disuelven en 50 ml de THF y 7 ml de diclorometano. Se añaden 0,69 g (4,53 mmol, 1,2 equivalentes) de 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbaldehído y 0,22 ml de ácido acético. El medio de reacción se enfría a 0ºC y se añaden 1,2 g (5,67 mmol, 1,5 equivalentes) de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción es instantánea. Se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua, la fase acuosa se ajusta a pH = 8 mediante la adición de sosa al 20% y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,7 g de un aceite, que se purifica mediante cromatografía flash en 100 g de sílice (eluyente = diclorometano/etanol/NH_4OH: 95/5/0,5) para obtener 1,4 g del producto indicado en el título en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento = 79%; IR (puro): ν = 1656, 1607, 1511, 1273, 1206, 1102, 836, 760 cm^{-1}

Ejemplo 8: Clorhidratode3-{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-2*H*-3-benzazepin-2-ona

1,4 g del compuesto racémico obtenido en el Ejemplo 7 se separan en una columna de 60 cm x 60 mm empaquetada con 3 kg de fase Chiralpak ® T101 (granulometría 20 µm). El eluyente utilizado es una mezcla etanol/acetonitrilo/ dietilamina (10/90/0,1 en volumen), a un caudal de 100 ml/min. El detector ultravioleta asociado se utiliza a una longitud de onda de 280 nm. Se obtienen 0,56 g del enantiómero de configuración (R) en forma de un aceite incoloro y 0,62 g del enantiómero de configuración (*S*) también en forma de un aceite incoloro. A continuación, el compuesto de configuración (*S*) se hidrogena siguiendo el modo de operación descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 1, fase D). El clorhidrato del compuesto obtenido se prepara siguiendo el modo de operación descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, fase E).

Ejemplo 9: Clorhidratode3-{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-2*H*-3-benzazepin-2-ona

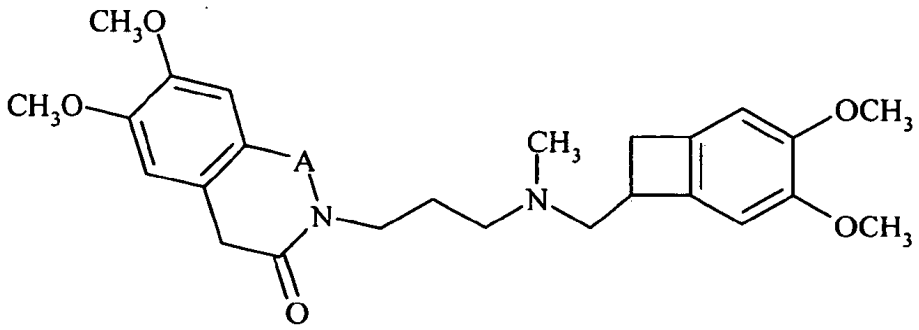
Actuando tal como se indica en el Ejemplo 5, a partir de (7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbaldehído y de 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona se obtiene la ivabradina base, que a continuación se transforma en su clorhidrato siguiendo el modo de operación descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, fase E).

Ejemplo 10: Clorhidratode3-{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-2*H*-3-benzazepin-2-ona

Actuando tal como se indica en el Ejemplo 7, a partir de (7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbaldehído y de 7,8-dimetoxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-dihidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona se obtiene un compuesto que se hidrogena de acuerdo con el método de operación descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 1, fase D) para obtener ivabradina base, que a continuación se transforma en su clorhidrato siguiendo el modo de operación descrito en la patente EP 0 534 859 (Ejemplo 2, fase E).

REIVINDICACIONES

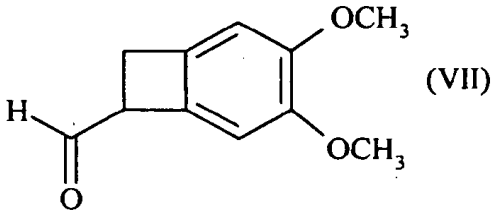
1. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (VI) en su forma racémica u ópticamente activa:



(VI)

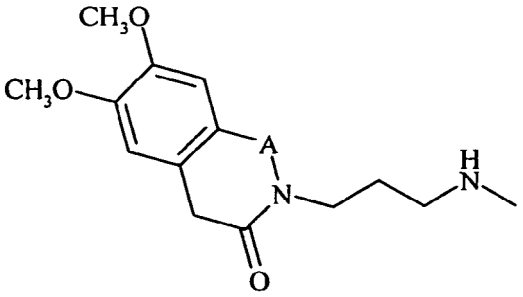
donde A representa H_2C-CH_2 o HC=CH,

caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) en su forma racémica u ópticamente activa:



(VII)

se somete a una reacción de aminación reductora con el compuesto de fórmula (VIII):



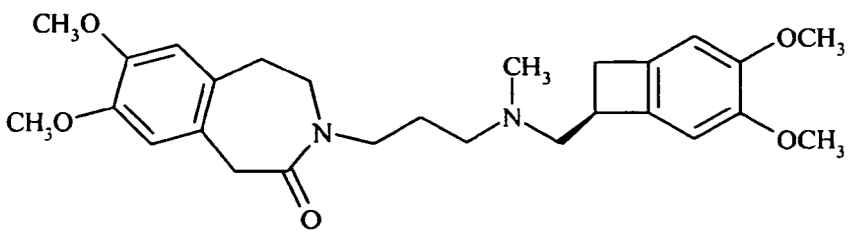
(VIII)

donde A tiene el significado arriba definido,

en presencia de un agente de reducción, en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos.

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) está en forma ópticamente activa y en particular en configuración (S).

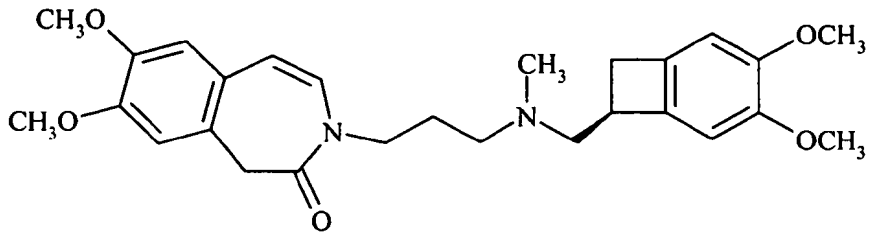
3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo A representa H_2C-CH_2 y el producto de reacción de la aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) es la ivabradina de fórmula (I):



(I)

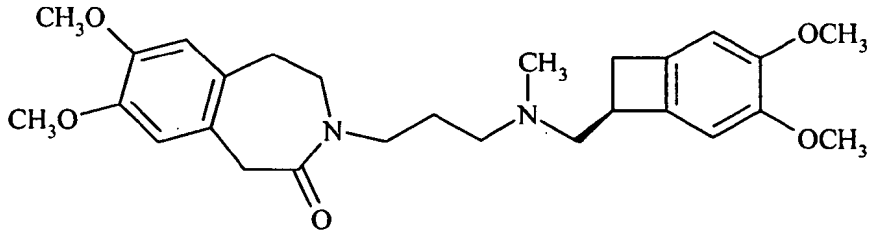
que se puede transformar, en caso dado, en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico,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

4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo A representa HC=CH y el producto de la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) es el compuesto de fórmula (V):



(V)

cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina de fórmula (I):

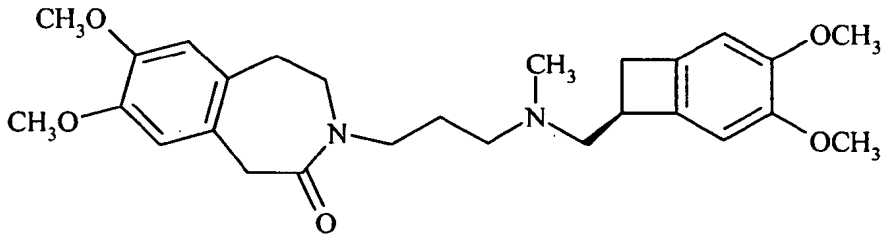


(I)

que se puede transformar, en caso dado, 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. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) está en forma racémica y la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) va seguida de una etapa de resolución óptica del compuesto racémico de fórmula (VI) obtenido.

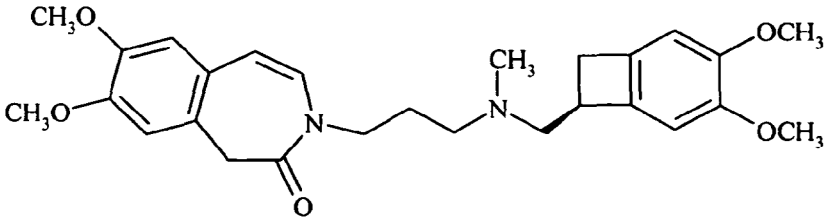
6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque A representa H_2C-CH_2 y el producto obtenido después de la etapa de resolución óptica del compuesto de fórmula (VI) es la ivabradina de fórmula (I):



(I)

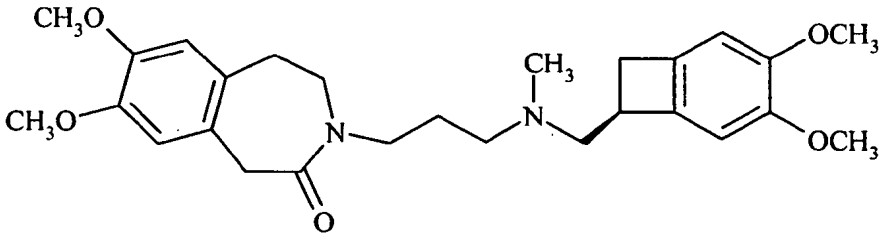
que se puede transformar, en caso dado, en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico,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

7. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque A representa HC=CH y el producto obtenido después de la etapa de resolución óptica del compuesto de fórmula (VI) es el compuesto de fórmula (V):



(V)

cuya hidrogenación catalítica produce la ivabradina de fórmula (I):



(I)

que se puede transformar, en caso dado, 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.

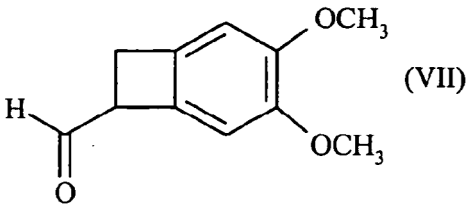
8. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente de reducción utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona entre triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio e hidrógeno molecular en presenta de un catalizador, tal como paladio, platino, níquel, rutenio, rodio, así como sus derivados, en particular en forma soportada o en forma de óxido.

9. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8, caracterizado porque el agente de reducción utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VIII) es triacetoxiborohidruro de sodio.

10. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona entre tetrahidrorufano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetatos, alcoholes, preferentemente etanol, metanol o isopropanol, tolueno y xileno.

11. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 10, caracterizado porque el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VIII) está constituido por una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano.

12. Compuesto de fórmula (VII) en su forma racémica u ópticamente activa:



(VII)