(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 402 765**

(51) Int. Cl.:

C07C 209/88 (2006.01)
C07C 59/50 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
C07C 217/58 (2006.01)
C07C 217/74 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009** **E 09801670 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013** **EP 2367782**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de ivabradina**

(30) Prioridad:

22.12.2008 SI 200800320

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2013

(73) Titular/es:

KRKA, D.D., NOVO MESTO (100.0%)
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI

(72) Inventor/es:

BOSE, PROSENJIT;
SIRIPALLI, UDAYA BHASKARA RAO y
KANDADAI, APPAN SRINIVAS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 402 765 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de ivabradina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ivabradina que comprende una resolución óptica de intermedios en la preparación de ivabradina y proporciona sales diastereómeras.

Antecedentes de la invención

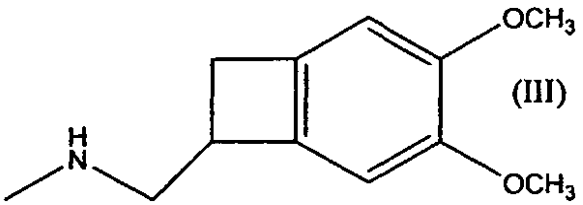
La ivabradina y sales de adición de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable presentan propiedades farmacológicas y terapéuticas muy valiosas, especialmente propiedades bradicárdicas, fabricando esos compuestos útiles en el tratamiento o la prevención de diversas situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos asociados al ritmo y también en diversas patologías que implican trastornos del ritmo, especialmente trastornos del ritmo supraventriculares y en el fallo cardíaco.

La preparación y uso terapéutico de hidrocloruro de ivabradina se han descrito en los documentos EP 53485 y US 5296482. Nuevas formas cristalinas de hidrocloruro de ivabradina se han descrito en los documentos EP1589005, EP1695710, EP1695709, EP1707562, EP1695965, EP1775288 y EP1775287. Procedimientos mejorados para preparación de ivabradina se desvelan en los documentos EP1589005, EP1589014, EP1614687, EP1598333, WO200806568 y US 2005/0261376 A1.

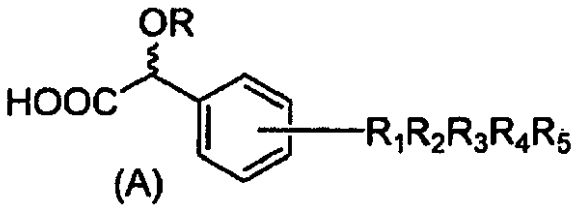
Los procedimientos en la técnica anterior usan ácido sulfónico alcanforado o ácido N-acetil-L-glutámico para la resolución de intermedios en la preparación de ivabradina. Se ha encontrado un nuevo procedimiento mejorado que usa ácido mandélico para resolución de un intermedio de ivabradina. En particular, el procedimiento de la presente invención proporciona sorprendentemente resultados de buena resolución incluso a escala industrial.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para resolución óptica de un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo:



en sus enantiómeros haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (A), en particular con un enantiómero de un compuesto de fórmula (A):



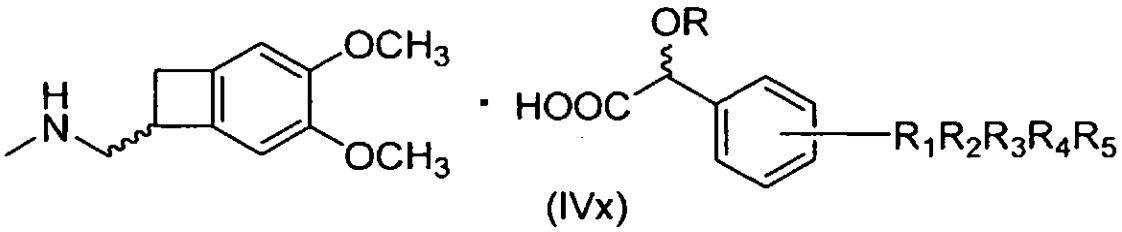
en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, en particular alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 24 átomos de carbono y alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 24 átomos de carbono, arilo, en particular arilo que tiene 6 a 24 átomos de carbono, tales como fenilo, halógeno, en particular F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NO_2 y SO_3H;

R es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo, en particular alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 24 átomos de carbono y alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 24 átomos de carbono, arilo, en particular arilo que tiene 6 a 24 átomos de carbono, tales como fenilo y COR_6; R_6 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, en particular alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 24 átomos de carbono y alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 24 átomos de carbono y arilo, en particular arilo que tiene 6 a 24 átomos de carbono, tal como fenilo.

Los restos R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 pueden ser idénticos o diferentes.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para resolución óptica del compuesto de fórmula (III) en sus enantiómeros que comprenden las etapas de:

a) tratar el compuesto (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (A), en particular con un enantiómero de un compuesto de fórmula (A), en un disolvente para proporcionar una sal diastereómera de fórmula (IVx)



(IVx)

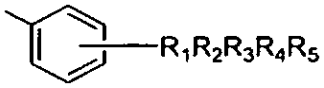
en la que R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se definió anteriormente.
(b) separar la sal diastereómera de fórmula (IVx) y
(c) convertir la sal diastereómera de fórmula (IVx) en el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III).

La expresión "compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III)" incluye por ej., mezclas de más de un estereoisómero de fórmula (III), en particular mezclas de dos enantiómeros del compuesto de fórmula (III), así como por ej., un "compuesto enantioméricamente puro de fórmula (III)", en particular enantiómero (R) o enantiómero (S) del compuesto de formula (III).

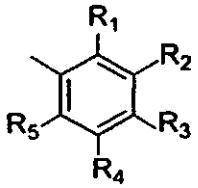
Un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) puede ser por ejemplo una mezcla de enantiómeros con una pureza enantiomérica (exceso enantiomérico; e. e.) mayor que 50%, preferiblemente de al menos 70% y más preferiblemente al menos 90%, en particular al menos 95%.

Por ejemplo, en el procedimiento de la presente invención, en particular en la etapa a) del procedimiento como se describió anteriormente, el compuesto de fórmula (III) puede comprender compuesto de fórmula (V), como se muestra a continuación y se puede tratar con un enantiómero (S) del compuesto de fórmula (A), en particular ácido S-(+)-mandélico.

En el contexto de la presente invención, el siguiente sustituyente:



puede representar:



Algunos o todos los restos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 pueden ser idénticos o diferentes. En particular todos los restos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 pueden ser H.

La resolución óptica, en particular la etapa de tratar el compuesto (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (A), se puede realizar en cualquier disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como el disolvente seleccionado de ésteres, éteres, alcoholes, nitrilos, amidas, sulfóxidos y/o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, el disolvente se selecciona de ésteres, éteres y/o alcoholes. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona de acetato de isopropilo, acetato de etilo, metanol, etanol, iso-propanol, dietil éter y/o MTBE (Metil Terc-Butil Éter), así como de mezclas de disolventes que comprenden o que consisten en dos o más disolventes seleccionados de acetato de isopropilo, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dietil éter y MTBE. Lo más preferiblemente, el disolvente se selecciona de acetato de isopropilo, etanol, metanol MTBE y/o cualquier mezcla de los mismos.

Preparar la disolución de un compuesto (III) y el compuesto (A), se calienta la mezcla, preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente donde se mantiene hasta que se disuelve todo o al menos el compuesto (III) y el compuesto (A) están los dos completamente o parcialmente disueltos. Opcionalmente se puede separar por filtración material no disuelto. Para empezar la precipitación de sal diastereómera de fórmula (IV) se enfría la disolución, preferiblemente con agitación. La disolución se puede enfriar por ejemplo a una temperatura de 35°C o

inferior, en particular a una temperatura en el intervalo de 25 °C a -30°C, más en particular a una temperatura en el intervalo de 14°C a -10°C. Se filtra la mezcla de reacción y la sal diastereómera se recristaliza opcionalmente si su pureza óptica no es satisfactoria, lo que puede depender por ejemplo del uso deseado adicional, la especificación del producto deseada y los requerimientos impuestos por las etapas de reacción posteriores. Incluso en ausencia de una recristalización, el procedimiento de la presente invención proporciona sales diastereómeras con un alto grado de pureza óptica.

Opcionalmente, la sal diastereómera de fórmula (IV) se puede secar después de su precipitación y posterior separación de la mezcla de reacción y/o su separación del líquido de recristalización. Por secado, un procedimiento de secado o una combinación de procedimientos de secado se puede elegir por un experto basándose en el conocimiento general en la técnica y la presente descripción.

Los disolventes adecuados para recristalización de sal diastereómera pueden ser los mismos como se describió anteriormente. En particular, la recristalización de sal diastereómera se puede llevar a cabo en cualquier disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como en un disolvente seleccionado de ésteres, éteres, alcoholes, nitrilos, amidas, sulfóxidos y/o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, el disolvente se selecciona de ésteres, éteres y/o alcoholes. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona de acetato de isopropilo, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dietil éter y/o MTBE (Metil Terc-Butil Éter), así como de mezclas que comprenden dos o más disolventes seleccionados de acetato de isopropilo, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dietil éter y MTBE. Lo más preferiblemente, el disolvente se selecciona de acetato de isopropilo, etanol, metanol, MTBE y/o cualquier mezcla de los mismos.

Opcionalmente, también se puede precipitar sal diastereómera de la disolución por el uso de un antidisolvente. El término "antidisolvente" puede referirse en particular a un fluid que, cuando se añade a una disolución de un compuesto que se tiene que precipitar, induce a precipitación parcial o completa de este compuesto. Preferiblemente, un antidisolvente induce que el compuesto que se tiene que precipitar precipite de la disolución en una mayor cantidad o dentro de un periodo de tiempo más breve que que el compuesto que se tiene que precipitar precipite de una disolución que contiene una concentración igual del compuesto que se tiene que precipitar en el mismo o los mismos disolventes, cuando se mantiene la disolución en las mismas condiciones, sin embargo sin adición de antidisolvente. Los antidisolventes pueden ser por ejemplo hidrocarburos saturados cíclicos o acíclicos C5-C10 (tales como por ej., heptano y/o hexano y/o ligroína), agua y mezclas que comprenden hidrocarburos saturados cíclicos o acíclicos C5-C10 y/o agua, pero no están restringidas a los antidisolventes o mezclas de antidisolventes ya mencionados.

El compuesto (III) enriquecido enantioméricamente puede ser liberado de la sal diastereómera por alcalinización y extracción tal como por ejemplo por tratamiento de la sal diastereómera con disolución acuosa alcalina básica y extracción con disolvente orgánico, en particular con disolvente orgánico insoluble en agua, tal como por ejemplo acetato de etilo.

Por ejemplo, un compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) puede comprender al menos 90% en peso, preferiblemente al menos 98% en peso, más preferiblemente al menos 99% en peso, en particular al menos 99,5% en peso del compuesto de fórmula (V), basándose en el peso total de compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III).

El compuesto de fórmula (A) es preferiblemente un enantiómero del compuesto de fórmula (A), más preferiblemente un enantiómero de ácido mandélico, tal como ácido (S)-mandélico o ácido (R)-mandélico.

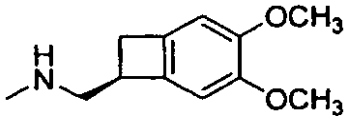
Como es bien conocido para un experto, un respectivo enantiómero de un compuesto de fórmula (A) puede estar disponible en condiciones prácticas y usarse para el procedimiento de la presente invención, por ejemplo, como una mezcla que comprende el respectivo enantiómero como componente principal y un diferente enantiómero como un componente minoritario.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para resolución óptica de un compuesto de fórmula (III), en la que el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III), obtenido por ejemplo en o después de la etapa c) del procedimiento como se describió con detalle anteriormente, puede consistir en o puede comprender el compuesto de fórmula (V).

Además, el compuesto de fórmula (III) usado como material de partida (por ej., en la etapa a) de tratamiento del compuesto (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (A) como se describió anteriormente) puede comprender o consistir en el compuesto de fórmula (V) y/o una sal del compuesto de fórmula (III) usada como material de partida (por ej., en la etapa a) de tratar el compuesto (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (A) como se describió anteriormente) puede comprender o consistir en una sal del compuesto de formula (V).

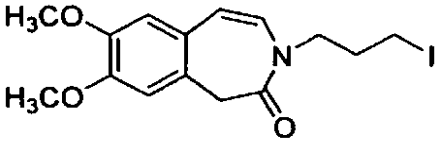
Además, la presente invención incluye una conversión posterior del compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) que consiste en o que comprende el compuesto de fórmula (V) en compuestos intermedios de la síntesis de ivabradina, ivabradina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El procedimiento de la presente invención puede comprender además la etapa de hacer reaccionar el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) que consiste en o que comprende el compuesto de fórmula (V):



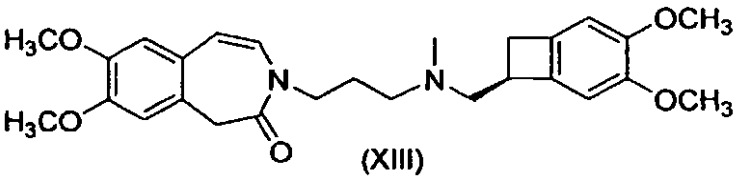
(V)

con un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

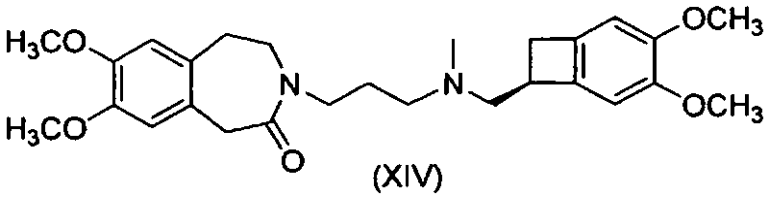
para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

Esta etapa de reacción se puede llevar a cabo por ejemplo en presencia de un carbonato alcalino, preferiblemente carbonato de potasio y se puede llevar a cabo por ejemplo en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, tal como por ejemplo DMF (N,N-dimetilformamida).

El procedimiento de la presente invención puede comprender además someter el compuesto de fórmula (XIII) a una hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de hidrogenación, preferiblemente en presencia de un catalizador que comprende paladio, tal como paladio sobre carbono, para proporcionar el compuesto de fórmula (XIV), como se muestra a continuación.

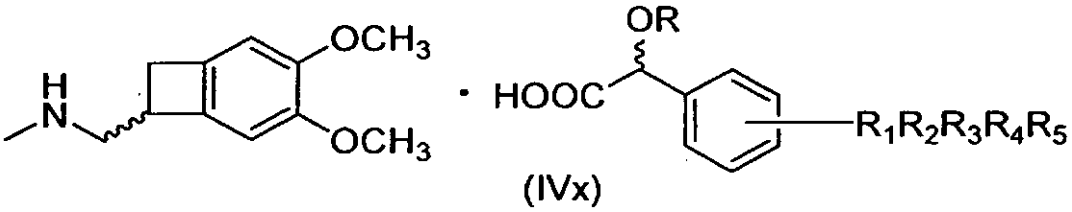


(XIV)

Además, el procedimiento de la presente invención puede comprender opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de ivabradina, en particular hidrocloruro de ivabradina o hidrobromuro de ivabradina.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos, en particular sales diastereómeras de fórmula (IV), (IVx) y (IVy), compuesto de fórmula (V), compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III), el compuesto *de* fórmula (XIII), compuesto de fórmula (XIV) y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de ivabradina, que pueden obtenerse cada una por procedimientos o una secuencia de etapas del procedimiento como se describió con detalle anteriormente y/o en la sección Ejemplo.

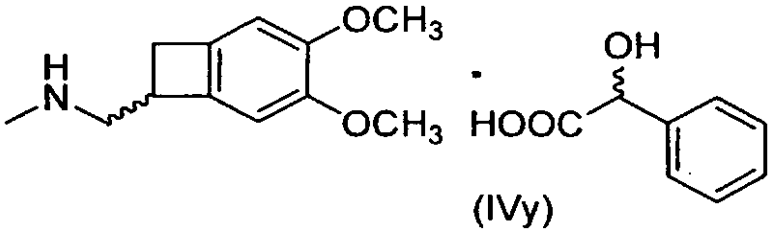
La presente invención también se refiere a una sal diastereómera de fórmula (IVx)



(IVx)

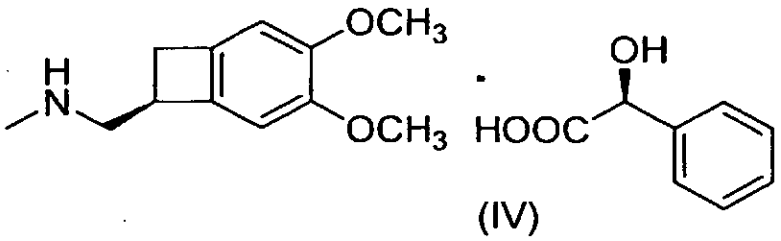
en la que R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se definió anteriormente.

Preferiblemente, la sal diastereómera de fórmula (IVx) es sal diastereómera de fórmula (IVy)



(IVy)

Lo más preferiblemente, la sal diastereómera de fórmula (IVx) es sal diastereómera de fórmula (IV)



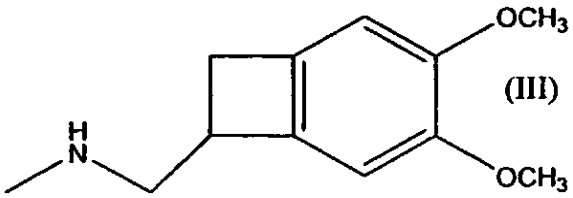
(IV)

La sal diastereómera de fórmula (IVx) puede estar en cualquier forma, amorfa o sólida. También la sal diastereómera de fórmula (IV) o la sal diastereómera de fórmula (IVy) puede estar en cualquier forma, amorfa o sólida. Por otra parte, la sal diastereómera de fórmula (IVx), la sal diastereómera de fórmula (IV) y/o la sal diastereómera de fórmula (IVy) pueden estar presentes por ejemplo en forma de hidratos.

Preferiblemente, la sal diastereómera de fórmula (IVx) está en una forma cristalina, tal como la forma cristalina de sal diastereómera de fórmula (IV) que se caracteriza por un modelo de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 8,3; 11,5; 16,7; 17,5; 19,9 ± 0,2 grados dos-theta o por un modelo de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 5,3; 14,6; 15,9; 16,9; 18,1 ± 0,2 grados dos-theta.

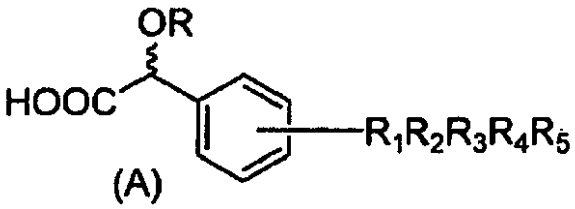
En particular, la presente invención proporciona los siguientes puntos:

1) Un procedimiento para resolución óptica de un compuesto de fórmula (III)



(III)

en sus enantiómeros que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un enantiómero de un compuesto de fórmula (A)

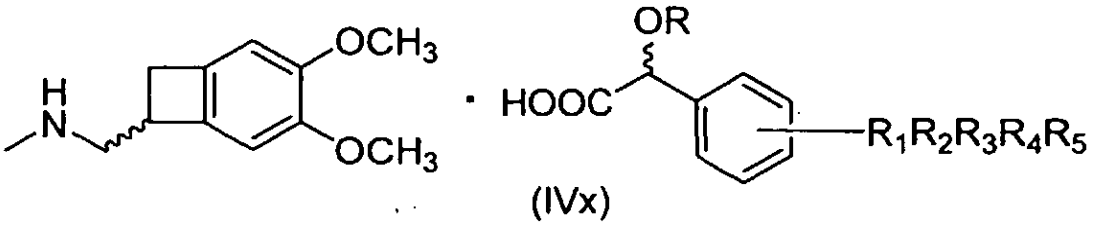


(A)

en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, halógeno, OH, COOH, CN, NO_2 o SO_3H; R es H, alquilo, arilo o COR_6; R_6 es alquilo o arilo.

2) El procedimiento según el punto 1, caracterizado porque comprende las etapas de:

a) tratar el compuesto (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (A) en un disolvente para proporcionar una sal diastereómera de fórmula (IVx)



en la que R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se definió anteriormente.

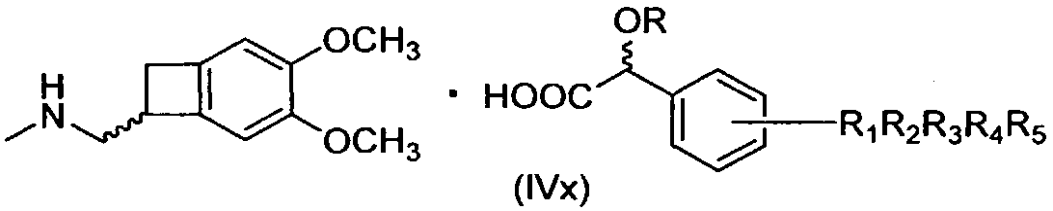
b) separar la sal diastereómera de fórmula (IVx) y
c) convertir la sal diastereómera de fórmula (IVx) en el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III).

3) El procedimiento según el punto 2, en el que el disolvente se selecciona de: ésteres, éteres, alcoholes, nitrilos, amidas, sulfóxidos y/o cualquier mezcla de los mismos.

4) El procedimiento según el punto 3, en el que el disolvente se selecciona de: acetato de isopropilo, acetato de etilo, MTBE, etanol, metanol y/o cualquier mezcla de los mismos.

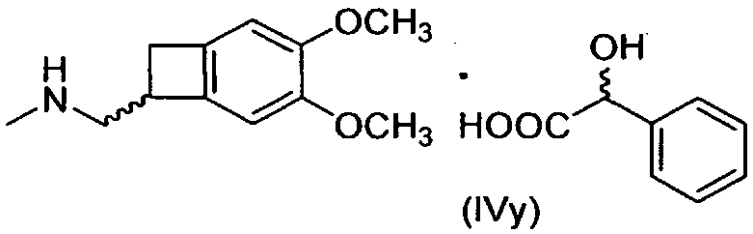
5) El procedimiento según el punto 1, en el que el compuesto de fórmula (A) es enantiómero de ácido mandélico.

6) Una sal diastereómera de fórmula (IVx)

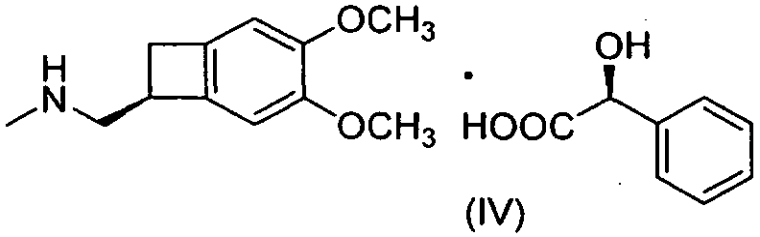


en la que R, R_1, R_2, R_3, R_4, Ra_5 y R_6 son como se definió anteriormente.

7) Una sal diastereómera de fórmula (IVy)



8) Una sal diastereómera de fórmula (IV)

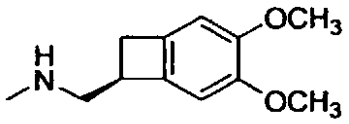


9) La sal diastereómera según el punto 6, en la que la sal diastereómera está en una forma amorfa o cristalina.

10) La sal diastereómera según el punto 8, en la que la sal diastereómera está en una forma cristalina caracterizada por un modelo de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 8,3; 11,5; 16,7; 17,5; 19,9 ± 0,2 grados dos-theta.

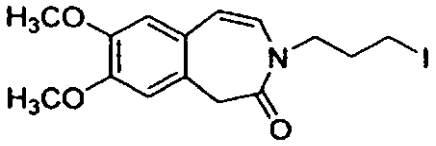
11) La sal diastereómera según el punto 8, en la que la sal diastereómera está en una forma cristalina caracterizada por un modelo de difracción de rayos X de polvo con picos a aproximadamente 5,3; 14,6; 15,9; 16,9; 18,1 ± 0,2 grados dos-theta.

12) El procedimiento según cualquiera de los puntos 2 a 5, en el que el compuesto de fórmula (III), en particular el compuesto de fórmula (III) sometido a un tratamiento con el compuesto de fórmula (A) en la etapa a) del punto 2, comprende el compuesto de fórmula (V) y/o la sal del compuesto de fórmula (III), en particular la sal del compuesto de fórmula (III) sometido a un tratamiento con el compuesto de fórmula (A) en la etapa a) del punto 2, comprende una sal del compuesto de fórmula (V) y/o en el que el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) comprende o consiste en el compuesto de fórmula (V)



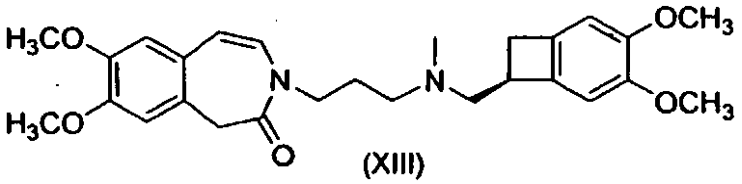
(V)

13) El procedimiento según el punto 12, procedimiento que comprende además hacer reaccionar el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) que comprende o que consiste en el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (XII)



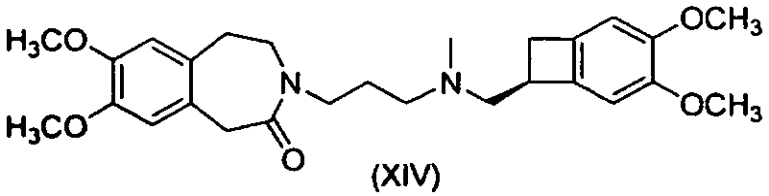
(XII)

para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

14) El procedimiento según el punto 13, procedimiento que comprende además someter el compuesto de fórmula (XIII) a una hidrogenación catalítica para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV) y



(XIV)

opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de ivabradina.

Breve descripción de los dibujos

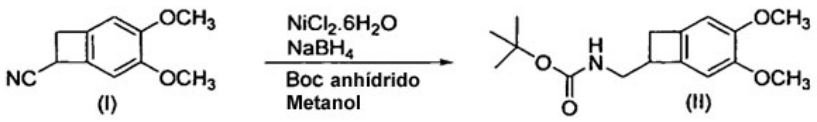
La Figura 1 es un modelo de difracción de rayos X de polvo de sal de mandelato diastereómera obtenida según el ejemplo 3.
La Figura 2 es un modelo de difracción de rayos X de polvo de sal de mandelato diastereómera obtenida según el ejemplo 4.

El modelo de difracción de rayos X de polvo fue obtenido por difractómetro de polvo Philips PW3040/60 X'Pert, detector celerador X' a radiación CuKα, 1,54178 Å.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son para ilustrar además aspectos preferidos de la invención sin limitarse a los mismos.

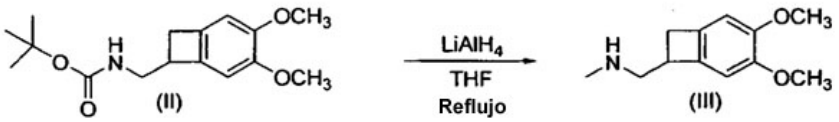
Ejemplo 1



Se cargan 200 g de 3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo (I) en un matraz de 20,0 l de 4 bocas FR (fondo redondo) provisto de agitador mecánico y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se añaden 8 l de metanol, 40,2 g de cloruro de níquel hexahidrato y 461,5 g de boc anhídrido (Dicarbonato de di-terc-butilo) a 25°C. Se enfría la mezcla de reacción a -10 a 0°C y se añaden 280,0 g de $NaBH_4$ poco a poco durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre -10 y 0°C. Se retira el baño de enfriamiento, se eleva la temperatura a 25°C y se mantiene durante 2 horas. Se controla la reacción por HPLC y cuando la HPLC indica la terminación de la reacción (Compuesto (I) menor que 0,2%), se cargan 174,6 g de dietilentriamina a 25°C. Se agita durante 1 hora a 25°C. Se evapora el metanol a vacío para proporcionar un residuo de goma negro. Se cargan 7 l de acetato de etilo en el residuo anterior. Se cargan 7 l de disolución al 10% de $NaHCO_3$. Se agita durante 15 minutos y se separan las capas. Se lava la capa de acetato de etilo con 7 l de agua y se seca la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío a 50 - 55°C para obtener un sólido coloreado blanco ligeramente oscurecido (II).

Peso: 270, 0 g
Rendimiento: 87,0%
Pureza HPLC: 96,0%

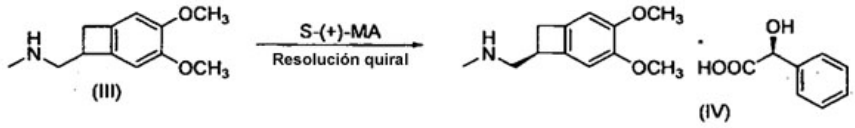
Ejemplo 2



Se cargan 25,9 g de hidruro de litio y aluminio en un matraz de 5,0 l (litros) de 4 bocas FR seco provisto de agitador mecánico, condensador y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se cargan 800 ml de THF lentamente a 25°C y se calienta la mezcla de reacción anterior a reflujo (75-80°C). Se cargan lentamente la disolución de 100 g de 3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbamato de terc-butilo (II) en 800,0 ml de THF a 78°C durante un periodo de 1,30 horas y se mantiene 1 hora adicional a reflujo. Se controla la reacción por HPLC para terminación (Compuesto (II) menor que 0,5%) se enfría la mezcla de reacción a 25°C y además a 0°C con la ayuda de baño de enfriamiento de hielo. Se cargan lentamente 100 ml de agua a 0°C. Se cargan lentamente 20 ml de disolución al 20% de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción anterior a 0°C para proporcionar un sólido coloreado blanco. Se filtra el sólido y se lava la torta de masa filtrante con THF (2 x 500 ml). Se evapora THF a vacío a por debajo de 50°C para obtener un líquido de color amarillo (III).

Peso: 69,0 g
Rendimiento: 97,7%
Pureza HPLC: 96,7%

Ejemplo 3



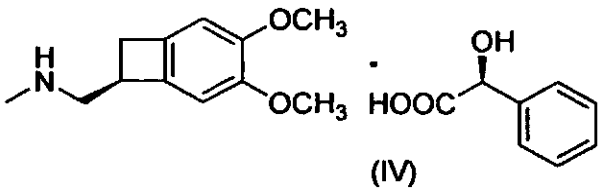
Se cargan 50 g de [N-[[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilamina] racémica (III) en un matraz de FR de 3,0 l de 4 bocas provisto de agitador mecánico, condensador y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se añaden 750 ml de acetato de isopropilo y una disolución de 20 g de ácido S-(+)-mandélico (abreviatura: S-(+)-MA) en 221 ml de etanol. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo es decir 90-100°C y se mantiene durante 30

minutos con agitación. Se enfría la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente y precipita sal de mandelato (IV). Se filtra la mezcla de reacción para obtener sal de mandelato (IV) bruta y se lava el sólido con 50 ml de mezcla de acetato de isopropilo: etanol (9:1). Se seca el producto a vacío a 40°C para obtener un sólido de color blanco ligeramente oscurecido.

Peso: 21,0. g
Rendimiento: 56,0%
Pureza quiral: Isómero S: 96,4%

Ejemplo 4

La recristalización de



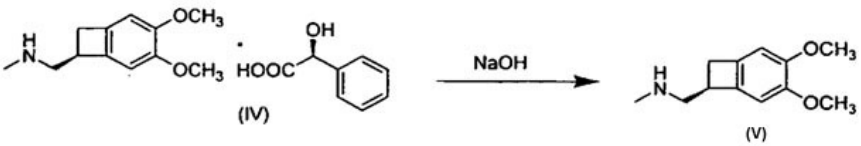
Se cargan 21,0 g de sal de mandelato (IV) bruta en un matraz de FR de 1,0 l de 4 bocas provisto de agitador mecánico y condensador y un dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se añaden 84 ml de MTBE, 84 ml de metanol y se calienta a 55-60°C y se mantiene durante 30 minutos. Se cargan 63 ml de MTBE a 55-60°C, se esperan 5 minutos y se enfría la mezcla de reacción a 25°C y se mantiene a la misma temperatura durante la noche. Se filtra el precipitado y se lava con MTBE (2 x 25 ml). Se seca el producto a vacío a 40°C para obtener un sólido de color blanco (IV).

Peso: 17,5 g
Pureza quiral: Isómero S: 99,7%

Para el segundo cultivo se transfiere el líquido filtrado a un matraz de FR usando metanol y se evapora a sequedad para conseguir 3,5 g de sal de mandelato (IV) bruta. Se recristaliza como se describió anteriormente.

Peso: 1,5 g
Pureza quiral: Isómero S: 99,81%
Peso Total: 17,5 g + 1,5 g = 19,0 g

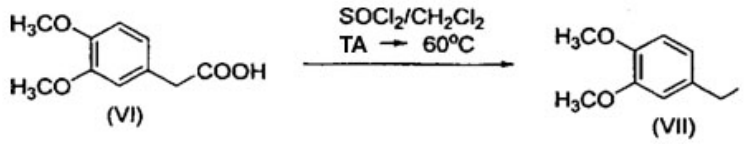
Ejemplo 5



Se agitan 19,0 g de sal de mandelato (IV), 190 ml de acetato de etilo y 190 ml de disolución acuosa 2 N de NaOH durante 10 minutos a 25°C. Se separan las capas orgánica y acuosa y se lava la capa orgánica con agua. Se seca la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora acetato de etilo a vacío a por debajo de 50°C para conseguir un líquido amarillo (V).

Rendimiento: 10,5 g
Pureza HPLC: 99,4%
Pureza quiral: Isómero S: 99,8%

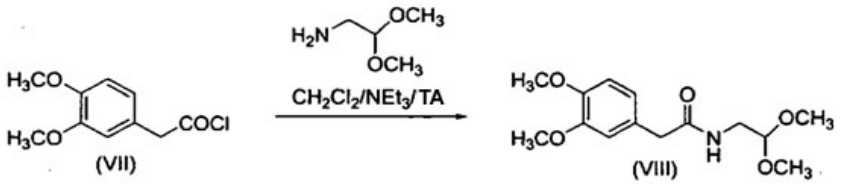
Ejemplo 6



Se cargan 100,0 g de Ácido 3,4-dimetoxifenilacético (VI) y 110 ml de diclorometano en un matraz de 500,0 ml de 4 bocas de FR provisto de agitador mecánico, condensador y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Lentamente se añaden 177,7 g de cloruro de tionilo a 25°C durante un periodo de 15 minutos y se mantiene durante 15 minutos adicionales a 25°C. Se calienta a 45-50°C y se mantiene durante 15 minutos. Se controla la reacción por TLC para terminación (Compuesto VI menor que 1,0%, fase móvil - acetato de etilo: hexano = 50:50). Se separa por destilación diclorometano y exceso de cloruro de tionilo usando destilación normal (vacío al final de la destilación durante 5 min para retirar las trazas de cloruro de tionilo) para obtener un residuo.

Peso: 130,0 g

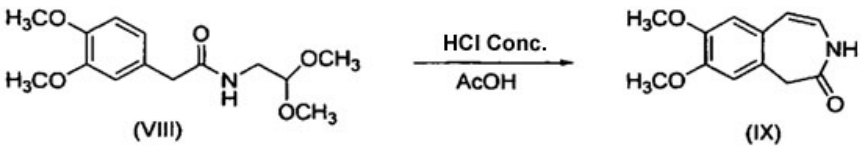
Ejemplo 7



Se cargan 53,4 g de dimetil acetal de aminoacetaldehído, 427 ml de diclorometano y 77,1 g de trietilamina en un matraz de 2,0 l de 4 bocas de FR provisto de agitador mecánico, embudo de goteo y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se enfría la mezcla de reacción a 10°C con enfriamiento en baño de hielo con agua. Se añaden a la mezcla de reacción anterior 130,0 g de acetoxicloruro de 3,4-dimetoxifenilo (VII) en 218 ml de diclorometano gota a gota durante 30 minutos a 10°C. Se agita durante 1 hora a 25°C. Se controla la reacción por HPLC (El compuesto VII debería ser menor que 3,0%). Después de terminación se añaden 800 ml de agua y se agita durante 10 minutos. Se separan las capas y se lava la capa de diclorometano con 500 ml de disolución al 10% de bicarbonato de sodio y con 500 ml de agua. Se seca la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora diclorometano a vacío a por debajo de 40°C para proporcionar un residuo coloreado pardo (VIII).

Peso: 142,0 g

Ejemplo 8

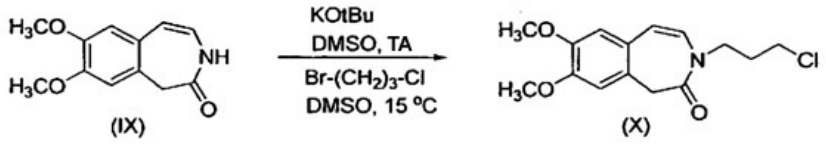


Se cargan 142,0 g de N-(2,2-dimetoxietil)- 2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida (VIII), 710 ml de ácido acético glacial y 710 ml de ácido clorhídrico conc. en un matraz de 3,0 l de FR provisto de agitador mecánico y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se agita durante 17 horas a 25°C. Se controla la reacción por HPLC (El compuesto VIII debería ser menor que 4,0%). Si se satisface la HPLC, para la mezcla de reacción en 3,0 kg de hielo picado. Se agita durante 30 minutos y se filtra el material sólido. Se lava con 1 l de agua, se seca por succión y se descarga el material. Se seca el material (IX) a vacío a 55-60°C hasta que la LOD va por debajo de 0,5%.

Peso: 51,0 g
Rendimiento: 77,5%

Pureza HPLC: 98,9%

Ejemplo 9



a) Se cargan 50,0 g de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benazepin-2-ona (IX), 350,0 ml de DMSO y 30,7 g de terc-butóxido de potasio en un matraz de 4 bocas de FR provisto de agitador mecánico, dispositivo de alojamiento del termómetro y septo a 25°C. Se agita durante 30 minutos a 25°C.
b) Se cargan 43,1 g de 1-bromo-3-cloropropano y 108,0 ml de DMSO en un matraz de de FR separado provisto de septo a 25°C. Se enfría la mezcla de reacción a 15-18°C con enfriamiento en baño de hielo con agua.
Se carga la mezcla de reacción a) a la mezcla de reacción b) a través de una cánula durante un periodo de 20 minutos a 15-18°C.
Se agita durante otros 30 minutos a 15-18°C. Se controla la reacción por HPLC (El compuesto IX debería ser menor que 1,0%). Si se satisface la HPLC, para la mezcla de reacción en 3,0 kg de hielo picado. Se agita durante 3-4 horas hasta que el producto cristaliza completamente. Se filtra el precipitado coloreado pardo pálido. Se lava con agua (2 x 500 ml). Se seca el material (X) a vacío a 45-50 °C hasta que la LOD va por debajo de 0,5%.

Peso: 57,1 g
Rendimiento: 84,6 %
Pureza HPLC: 94,0%

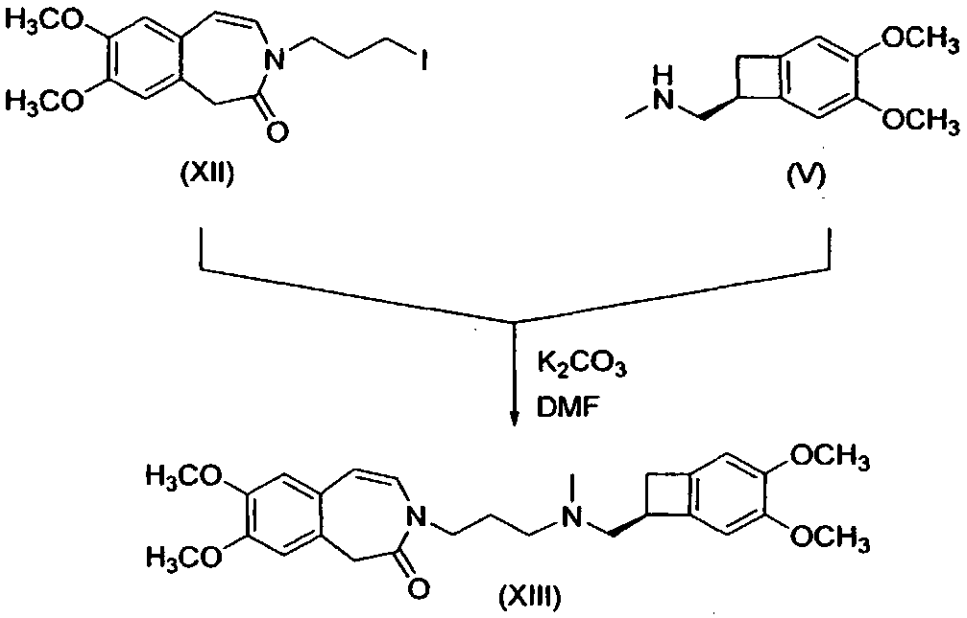
Ejemplo 10

Se cargan 55,0 g de [3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona] (XI), 330 ml de acetona y 55,74 g de yoduro de sodio en un matraz de FR provisto de agitador mecánico, condensador y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se calienta la mezcla de reacción a 60-65°C. Se somete a reflujo durante 30 horas con agitación y se controla la reacción por HPLC. Si queda compuesto (XI) de partida se añade NaI adicional y continúa el reflujo continuo hasta que el compuesto (XI) llega por debajo de 1,0%. Se evapora la acetona y se añaden 225 ml de diclorometano a 25°C y se agita durante 10 minutos. Se filtra el sólido y se lava el sólido con diclorometano (2 x 100 ml). Se combinan las disoluciones de diclorometano y se cargan 400 ml de disolución al 5% de tiosulfato de sodio y se agita durante 10 minutos. Se separan las capas y se lava la capa orgánica con 400 ml de agua. Se seca la capa orgánica como Na_2SO_4 anhidro y se evapora diclorometano a vacío a por debajo de 40°C para proporcionar un residuo coloreado pardo. Peso: 55,0 g.

Se cargan 110 ml de acetona al residuo coloreado pardo anterior y se agita durante 30 minutos. Se filtra el material precipitado y se lava con 25 ml de acetona y se seca a vacío para proporcionar un sólido coloreado blanco ligeramente oscurecido. Se cargan 100 ml de acetonitrilo al sólido blanco ligeramente oscurecido obtenido anteriormente. Se agita durante 30 minutos y se filtra el precipitado. Se lava con 25 ml de acetonitrilo para proporcionar un sólido coloreado blanco ligeramente oscurecido (XII). Se seca el compuesto a 50°C a vacío durante 12 horas.

Peso: 37,0 g
Rendimiento: 51,4 %
Pureza HPLC: 98,3%

Ejemplo 11

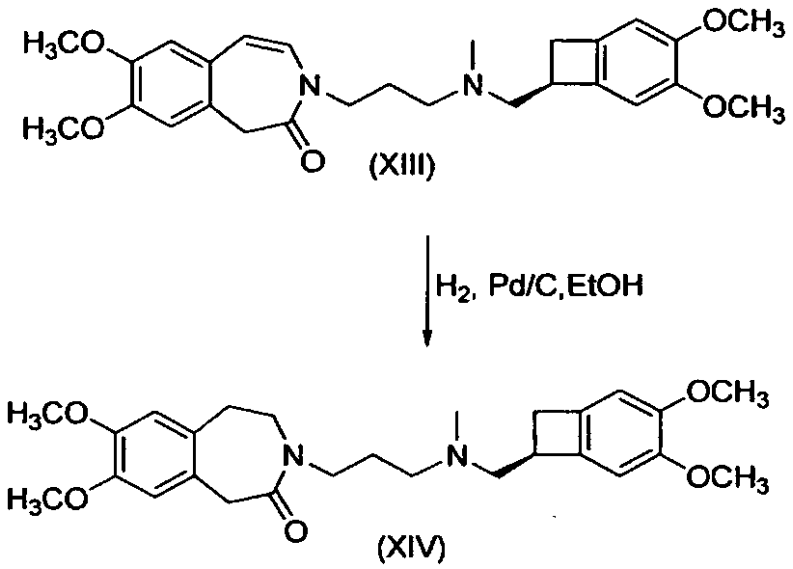


Se cargan 21,0 g de [N-[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilamina (V), 43,15 g de 3-(3-iodopropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona (XII), 60,0 g de K_2CO_3 y 315 ml de DMF en un matraz de FR provisto de agitador mecánico y dispositivo de alojamiento del termómetro a 25°C. Se calienta la mezcla de reacción a 40-45°C y se mantiene a la misma temperatura durante 12 horas. Se controla la reacción por HPLC. (si queda material de partida es decir el compuesto (V), se añade el compuesto (XII) y se continúa calentando con agitación hasta que el compuesto (V) llega a ser menor que 1,0%). Si se satisface la HPLC, se enfría la mezcla de reacción a 25°C. Se cargan 1.500 ml de HCl 1 N (el pH debería ser ácido), 1.500 ml de acetato de etilo (3 x 500 ml) y se agita durante 10 minutos y se separan las capas. Se carga disolución al 10% de NaOH a la capa acuosa hasta que el pH de la disolución se hace básico (pH ~ 7,0 – 8,0). Se carga acetato de etilo (2 x 500,0 ml), se agita durante 10 minutos y se separan las capas.

Se lava la capa de acetato de etilo con 500 ml de agua. Se seca la capa de acetato de etilo sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora acetato de etilo a vacío a por debajo de 50°C para dar como resultado un residuo coloreado pardo (XIII).

Peso: 43,0 g
Rendimiento: 91,0 %
Pureza HPLC (Fase inversa): >98,5%

Ejemplo 12



a) Se cargan 10,0 g de 3-[3-[[[(7S)-3,4-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]metilamino]propil]-1,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona (XIII) y 300 ml de etanol en un recipiente de hidrogenación (aparato de hidrogenación Parr) a 25°C. Se enfría la disolución anterior a 105°C. Se cargan 5,0 g de paladio sobre carbono al 10% a 105°C. Se pasa gas hidrógeno (3,45 bar (50 psi) a la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas. Se controla la reacción por HPLC (el compuesto (XIII) debería ser menor que 0,5%). Si se satisface la HPLC, se filtra el Pd/C usando celite. Se lava el lecho de celite con etanol (2 x 50,0 ml). Se evapora el etanol completamente a vacío a por debajo de 50°C para conseguir un sólido gomoso (XIV). (Peso = 9,0 g)

Ejemplo 13: Hidrocloruro de ivabradina

Se cargan 45,0 ml de metanol a los 9,0 g del sólido anterior (XIV) a 25°C. Se cargan 10,0 ml de HCl metanólico (10% p/p) a 10-15°C. Se agita durante 1 hora a 10-15°C. Se evapora el metanol a vacío a por debajo de 50°C a sequedad. Se cargan 36,0 ml de acetonitrilo a 25°C y se agita durante 30 minutos. Se filtra el sólido a 25°C en nitrógeno a través de un matraz sinterizado. Se lava con acetonitrilo (2 x 10 ml). Se seca el material a vacío a 55-60°C hasta que la LOD va por debajo de 0,5%.

Peso: 6,5 g de hidrocloruro de ivabradina
Rendimiento: 60,1 %
Pureza HPLC (Fase inversa): >99,3%
Pureza quiral: 99,8%

Ejemplo 14: Hidrobromuro de ivabradina

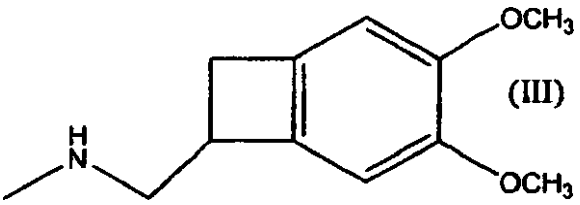
a) se añaden 14,5 ml (0,128 moles) de disolución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno a la disolución de 60,0 g (0,128 moles) de ivabradina en 600 ml de cloruro de metileno a 20-25°C. El disolvente se evapora a vacío a sequedad. Se añaden 400 ml de acetato de etilo al residuo y se mantiene durante 12 horas a 20-25°C. El producto se filtra, se lava con 50 ml de acetato de etilo y se seca en un secador de vacío a la temperatura final de 50°C. Durante el secado se tamiza el producto para disgregar los grumos. Se obtienen 61,5 g de hidrobromuro de ivabradina hidrato (ensayo de agua 3,6 %).

b) se añaden 1,15 ml (0,01 moles) disolución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno a la disolución de 4,7 g (0,01 moles) de ivabradina en 50 ml de acetato de etilo a 20-25°C. La suspensión se calienta a reflujo (76°C), se agita durante 10 minutos y gradualmente se enfría a 20-25°C. Se añaden 400 ml de acetato de etilo al residuo y se mantiene durante 12 horas a 20-25°C. El producto se filtra, se lava con 4 ml de acetato de etilo y se seca en un matraz de vacío a la temperatura final de 50°C. Se obtienen 3,2 g de hidrobromuro de ivabradina cristalino (ensayo de agua 3,7 %).

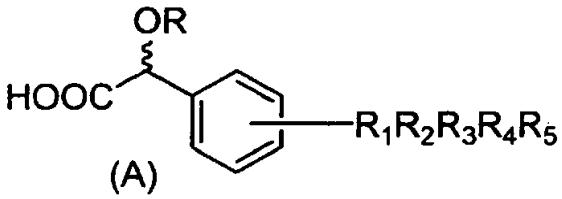
c) se añaden 2,3 ml (0,02 moles) de disolución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno a la disolución de 9,4 g (0,02 moles) de ivabradina en 100 ml de cloruro de metileno a 20-25°C. El disolvente se evapora a vacío a sequedad para obtener 10,9 g de hidrobromuro de ivabradina amorfo (ensayo de agua 8,4 %).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para resolución óptica de un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo



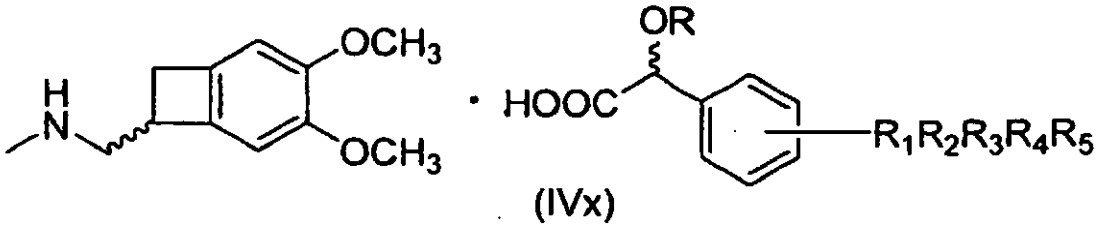
en sus enantiómeros que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un enantiómero de un compuesto de fórmula (A)



en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, halógeno, OH, COOH, CN, NO_2 y SO_3H; R está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilo y COR_6; R_6 es alquilo o arilo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende las etapas de:

a) tratar el compuesto (III) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (A) en un disolvente para proporcionar una sal diastereómera de fórmula (IVx)



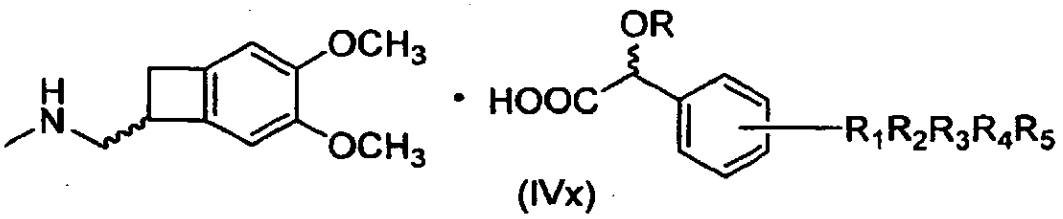
en la que R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se define anteriormente en la reivindicación 1.
b) separar la sal diastereómera de fórmula (IVx); y
c) convertir la sal diastereómera de fórmula (IVx) en el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III).

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente es seleccionado de: ésteres, éteres, alcoholes, nitrilos, amidas, sulfóxidos y/o cualquier mezcla de los mismos.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente es seleccionado de: acetato de isopropilo, acetato de etilo, MTBE, etanol, metanol y/o cualquier mezcla de los mismos.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula (A) es enantiómero de ácido mandélico.

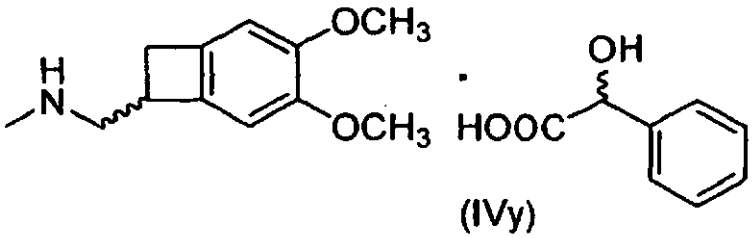
6. Una sal diastereómera de fórmula (IVx)



(IVx)

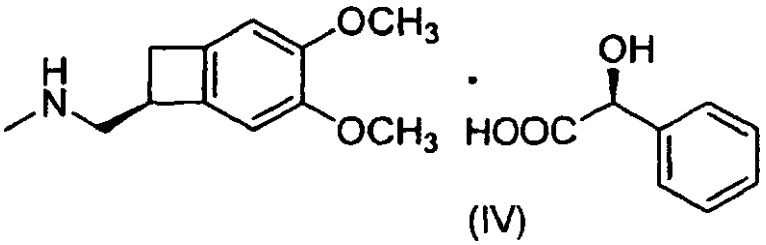
en la que R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se define anteriormente en la reivindicación 1.

7. La sal diastereómera de la reivindicación 6, que es una sal diastereómera de fórmula (IVy)



(IVy)

8. Una sal diastereómera según las reivindicaciones 6 ó 7 de fórmula (IV)



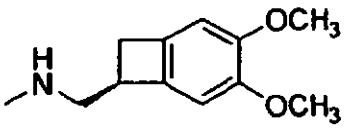
(IV)

9. La sal diastereómera según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la sal diastereómera está en una forma amorfa o cristalina.

10. La sal diastereómera según la reivindicación 8, en la que la sal diastereómera está en una forma cristalina **caracterizada por** un modelo de difracción de rayos X de polvo con picos en 8,3; 11,5; 16,7; 17,5; 19,9 ± 0,2 grados dos-theta.

11. La sal diastereómera según la reivindicación 8, en la que la sal diastereómera está en una forma cristalina **caracterizada por** un modelo de difracción de rayos X de polvo con picos en 5,3; 14,6; 15,9; 16,9; 18,1 ± 0,2 grados dos-theta.

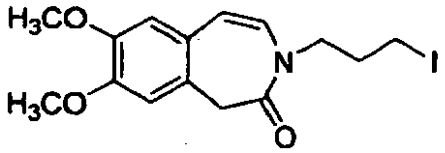
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el compuesto de fórmula (III), en particular el compuesto de fórmula (III) sometido a un tratamiento con compuesto de fórmula (A) en la etapa a) de la reivindicación 2, comprende el compuesto de fórmula (V) y/o la sal del compuesto de fórmula (III), en particular la sal del compuesto de fórmula (III) sometido a un tratamiento con compuesto de fórmula (A) en la etapa a) de la reivindicación 2, comprende una sal del compuesto de fórmula (V) y/o en el que el compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) comprende o consiste en el compuesto de fórmula (V)



(V)

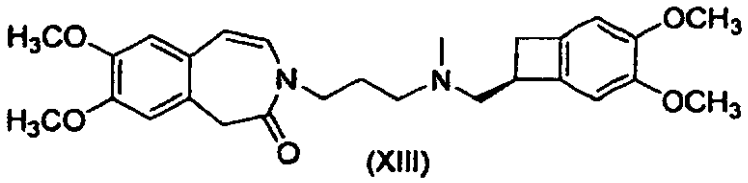
13. El procedimiento según la reivindicación 12, procedimiento que comprende además hacer reaccionar el

compuesto enriquecido enantioméricamente de fórmula (III) que comprende o que consiste en el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (XII)



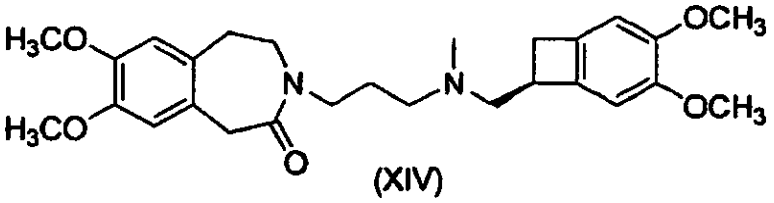
(XII)

para proporcionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

14. El procedimiento según la reivindicación 13, procedimiento que comprende además someter el compuesto de fórmula (XIII) a una hidrogenación catalítica para proporcionar un compuesto de fórmula (XIV), y



(XIV)

opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de ivabradina.

Figura 1

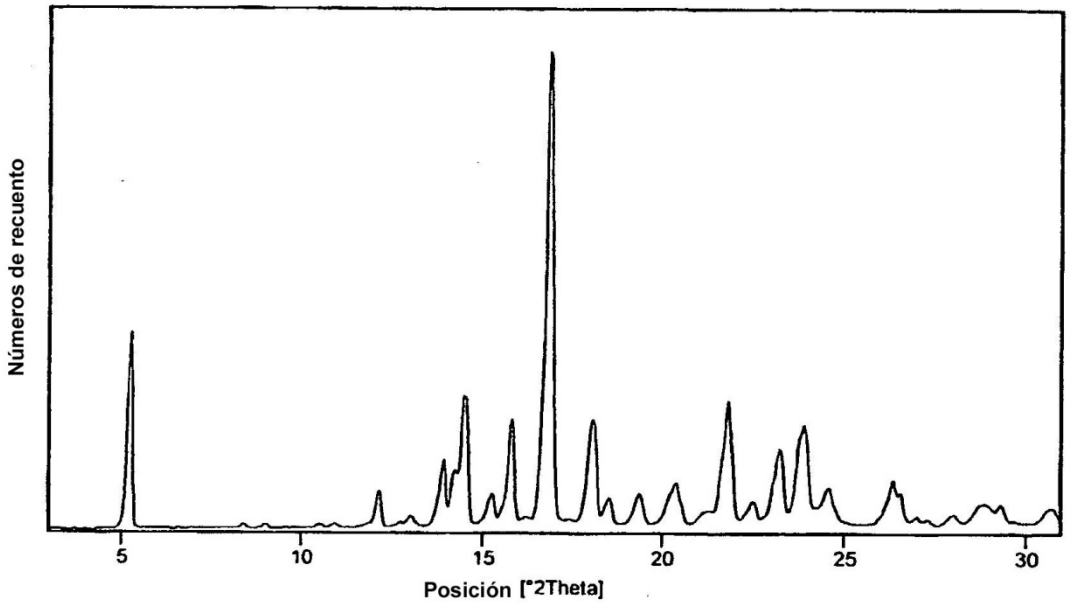
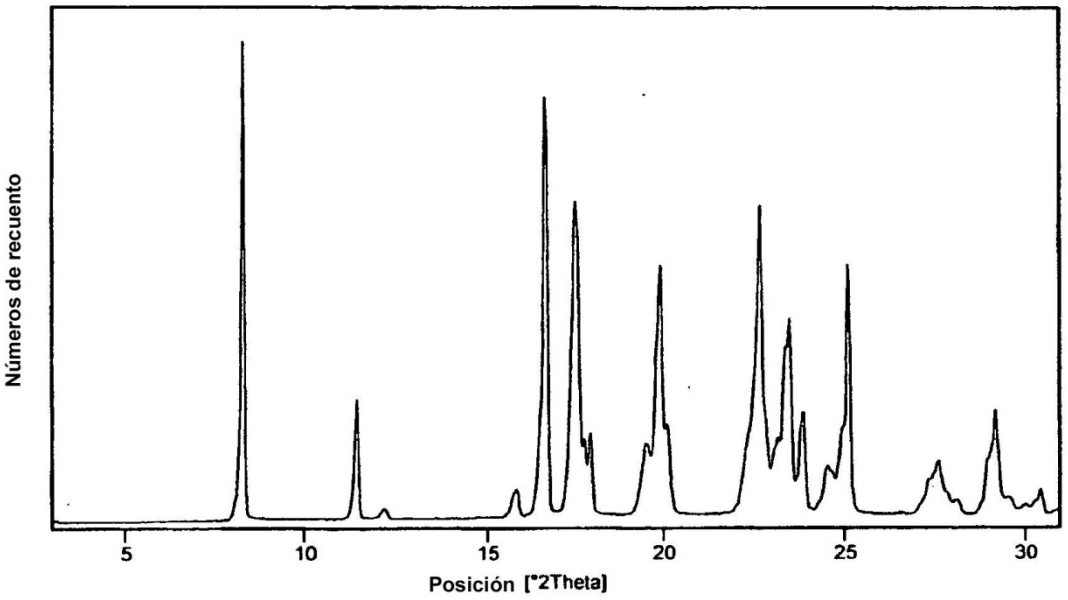



Figura 2