

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 213**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/16** (2006.01)

**C07C 211/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2012 E 12290050 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2487158**

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

30 Prioridad:

**14.02.2011 FR 1100446**

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

**19.06.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PEGLION, JEAN-LOUIS y  
DESSINGES, AIMÉE**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

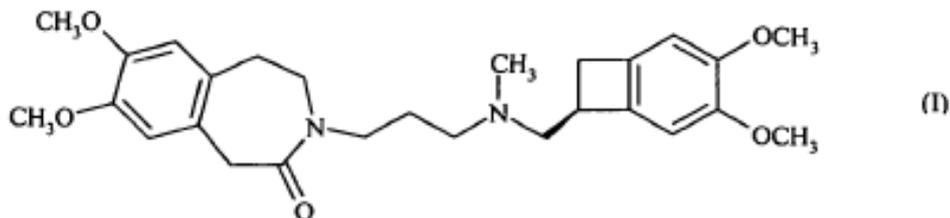
**ES 2 408 213 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

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

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



5

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

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

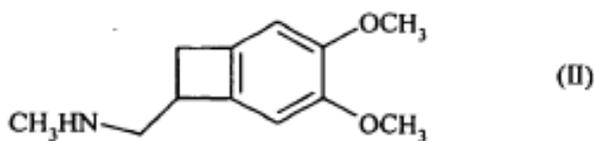
10

La ivabradina y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente 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 de diferentes patologías que implican trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y de insuficiencia cardíaca.

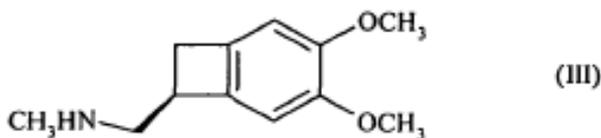
15

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

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

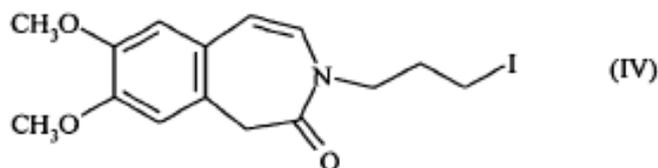


que se desdobla para obtener el compuesto de fórmula (III):

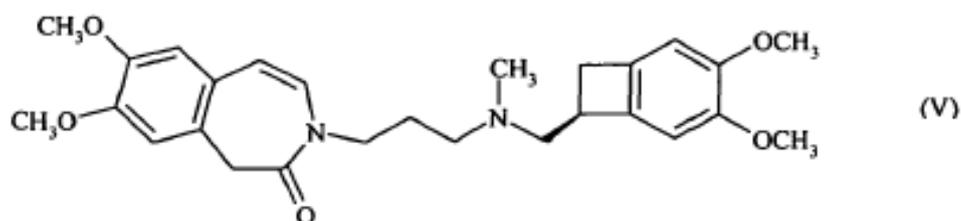


20

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



para obtener el compuesto de fórmula (V):

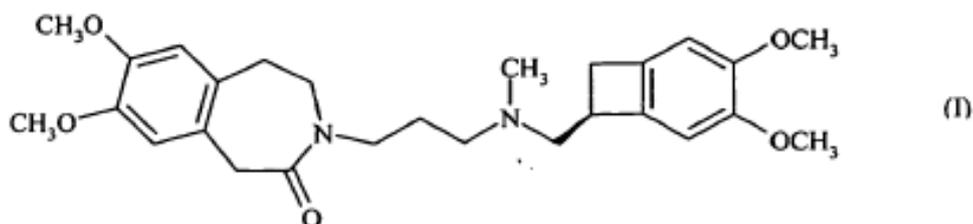


cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina, que se transforma después en su clorhidrato.

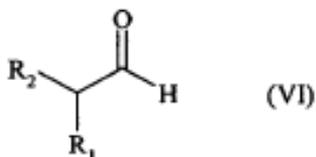
El inconveniente de esta vía de síntesis es que sólo produce ivabradina con un rendimiento de un 1%.

- 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 alto rendimiento.

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

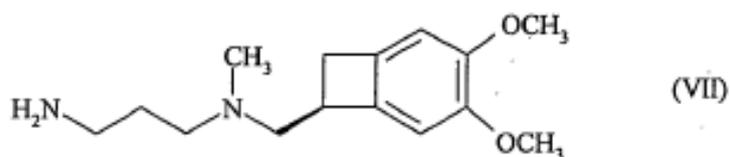


caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI):



- 10 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan grupos alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, o junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxepan,

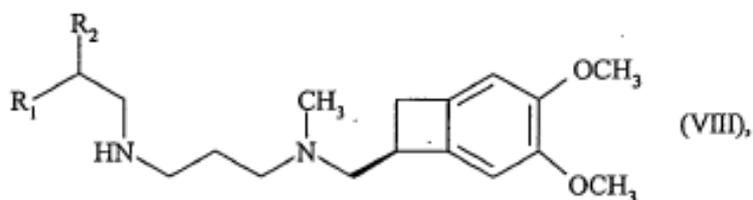
se somete a una reacción de aminación reductora con el compuesto de fórmula (VII):



en presencia de un agente reductor,

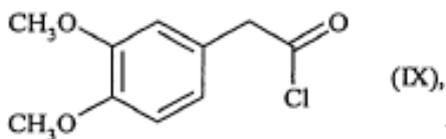
- 15 en un disolvente orgánico, una mezcla de disolventes orgánicos o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos y agua,

para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



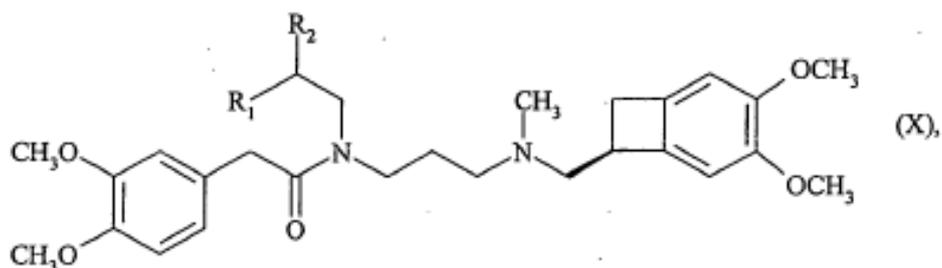
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba definidos,

y este compuesto se somete a una reacción de condensación con el compuesto de fórmula (IX):



en presencia de una base en un disolvente orgánico,

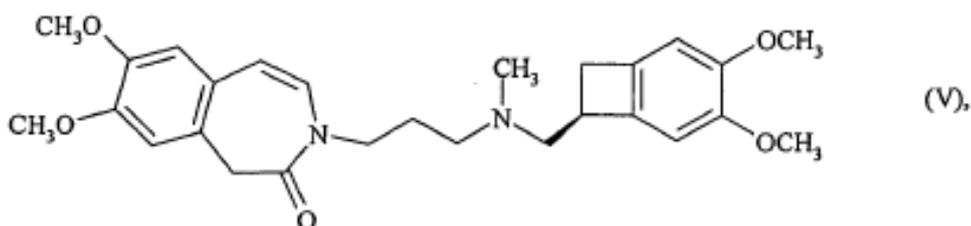
para obtener el compuesto de fórmula (X):



5

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba definidos,

y este compuesto se somete a una reacción de ciclación en medio ácido para obtener el compuesto de fórmula (V):



10 que se somete a una reacción de hidrogenación para obtener la ivabradina de fórmula (I), la cual 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.

15 Las obras de referencia Comprehensive Organic Transformations (Richard C. Larock, VCH Publishers 1989, pp 421-425) y Advanced Organic Chemistry Fourth Edition (Jerry March, Wiley Interscience 1992, pp 898-900) incluyen una lista de agentes reductores que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción de aminación reductora.

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

25 Preferentemente el agente reductor para la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) es dihidrógeno en presencia de paladio sobre carbono.

La reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo preferentemente a una presión de hidrógeno entre 0,5 y 1,5 bar.

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

Preferentemente el disolvente utilizado para la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) es una mezcla de etanol y agua.

La reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de entre 0°C y 40°C.

- 5 Entre los disolventes orgánicos que pueden ser utilizados en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tolueno, diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, clorobenceno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y dioxano.

El disolvente orgánico utilizado preferentemente en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) es diclorometano.

- 10 La reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0 y 40°C.

Entre las bases que se pueden utilizar en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se pueden mencionar, de forma no limitativa, piridina, DMAP y aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, DIEA, *N*-metilpiridina, DBU, DABCO, DBN y *N*-metilmorfolina.

- 15 La base utilizada preferentemente en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) es trietilamina.

Entre los ácidos que se pueden utilizar para la ciclación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (V) se pueden mencionar, de forma no limitativa, ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico, ácido clorhídrico concentrado en solución acuosa, ácido clorhídrico concentrado en solución en ácido acético, ácido bromhídrico concentrado en solución en ácido acético y ácido metanosulfónico.

- 20 El ácido utilizado preferentemente para la ciclación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (V) es ácido clorhídrico concentrado en solución en ácido acético.

La reacción de ciclación en medio ácido del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0 y 40°C.

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

*Lista de abreviaturas utilizadas:*

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

- 30 DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

IR: infrarrojo

- 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

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

**Ejemplo 1:** 2-{3-[[{(7*S*)-3,4-dimetoxibicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)amino]propil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

- 40 En 230 ml de acetona se solubilizan 5,3 g (25,5 mmol) de 1-[[{(7*S*)-3,4-dimetoxibicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-*N*-metilmetanoamina y 6,8 g (25,5 mmol) de 2-(3-bromopropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona. A esta solución se le añaden 13 g (95 mmol, 3,7 equivalentes) de carbonato de potasio. La mezcla se calienta durante 24 horas a reflujo. Después de vuelta a temperatura ambiente, el carbonato de potasio se filtra y el filtrado se evapora en seco. El residuo se recoge en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca mediante MgSO<sub>4</sub>,  
45 se filtra y se evapora en seco. Se obtienen 9,7 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento = 97% IR:  $\nu = 2782, 1770, 1704, 1206, 836, 718 \text{ cm}^{-1}$ .

**Ejemplo 2: N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropano-1,3-diamina**

En 100 ml de etanol se solubilizan 9,7 g (24,58 mmol) del derivado ftalamida de la etapa anterior en 100 ml de etanol. Luego se añaden 2,7 ml (36,87 mmol, 1,5 equivalentes) de hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de vuelta a temperatura ambiente, se añaden 100 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (4N), la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtra con fritas. Luego se evapora el filtrado (eliminación del etanol). A continuación, la fase acuosa se lava dos veces con éter y se ajusta a pH = 9 por adición en frío de una disolución de hidróxido de sodio concentrada. Se extrae 3 veces con diclorometano, después las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan mediante MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan en seco. Se obtienen 4,9 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento = 75% IR:  $\nu = 3366, 3302, 1591 \text{ cm}^{-1}$ .

**Ejemplo 3: N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-(2,2-dimetoxietil)-N-metilpropano-1,3-diamina**

En 20 ml de etanol se disuelve 1 g (3,7 mmol) de N-[[[(7S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropano-1,3-diamina. Luego se añaden 520 mg (0,45 ml) de una solución de glioxal-1,1-dimetil acetal al 60% en agua y después 100 mg de Pd/C al 10%. El medio de reacción se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 12 horas. Después se filtra el catalizador y el filtrado se evapora en seco. Se obtienen 1,2 g del producto esperado en forma de un aceite. Rendimiento = 90%

IR:  $\nu = 1207, 1508, 834 \text{ cm}^{-1}$ .

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

Se prepara una solución de 6,3 g (17,9 mmol) del acetal de la etapa anterior en 80 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Luego se añaden 5 ml de trietilamina (35,8 mmol, 2 equivalentes) a esta solución, que después se enfría a 0°C. Después se añade gota a gota una solución de 3,8 g (17,9 mmol) de cloruro de homoveratril en 40 ml de diclorometano. A continuación, la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El medio se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca mediante MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en seco. Se obtienen 10 g de un aceite, que se purifica sobre 500 g de gel de sílice (eluyente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH: 90/10). Se obtienen 8,5 g del producto esperado en forma de un aceite marrón. Rendimiento = 90% IR:  $\nu = 1627, 1207, 1124, 1071, 1049, 1027 \text{ cm}^{-1}$ .

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

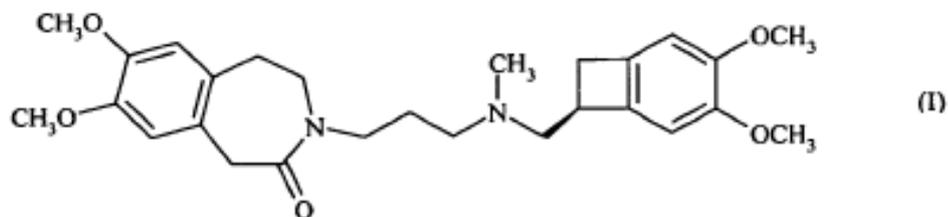
A una mezcla de 10 ml de ácido acético y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se añade 1 g (1,9 mmol) del acetal de la etapa anterior a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 1 hora a 25°C. La solución se ajusta a pH = 9 por adición de hielo y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (20%). A continuación, el medio se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca mediante MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora en seco. Se obtiene 1 g de un aceite, que se purifica mediante cromatografía flash sobre 40 g de sílice (columna Merck<sup>TM</sup>, eluyente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 95/5). Se obtienen 270 mg del producto esperado en forma de un aceite con una pureza óptica superior al 99%. Rendimiento = 31% IR:  $\nu = 1656, 836, 760 \text{ cm}^{-1}$ .

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

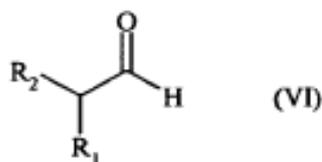
El compuesto indicado en el título se obtiene reproduciendo la fase D del Ejemplo 1 de la patente EP 0 534 859 a partir del compuesto del Ejemplo 5.

REIVINDICACIONES

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

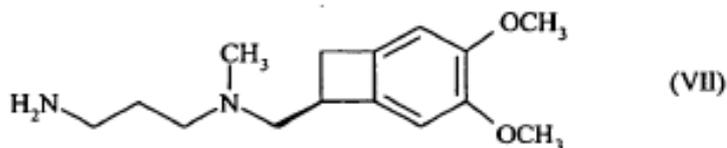


- 5 caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan grupos alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, o junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxepan,

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

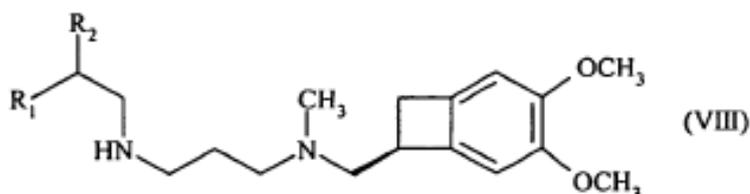


10

en presencia de un agente reductor,

en un disolvente orgánico, una mezcla de disolventes orgánicos o una mezcla de uno o más disolventes orgánicos y agua,

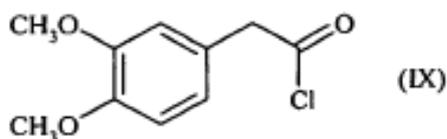
para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



15

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba definidos,

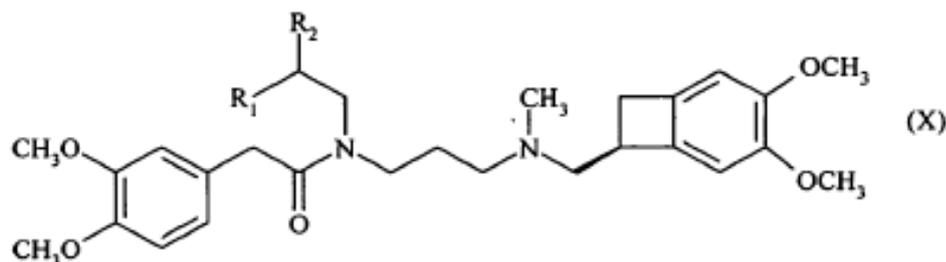
y este compuesto se somete a una reacción de condensación con el compuesto de fórmula (IX):



20

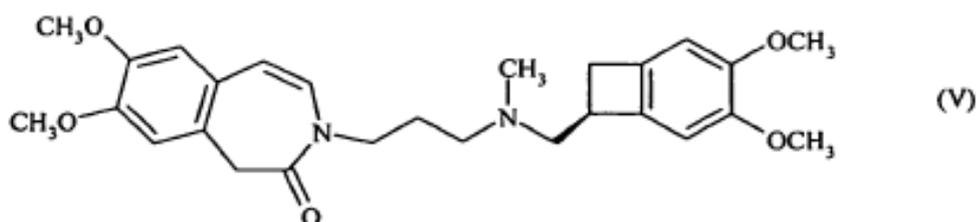
en presencia de una base en un disolvente orgánico,

para obtener el compuesto de fórmula (X):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba definidos,

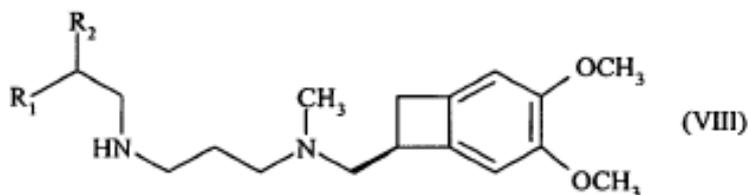
y este compuesto se somete a una reacción de ciclación en un medio ácido para obtener el compuesto de fórmula (V):



que se somete a una reacción de hidrogenación para obtener la ivabradina de fórmula (I), que se puede transformar en caso dado en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado 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.

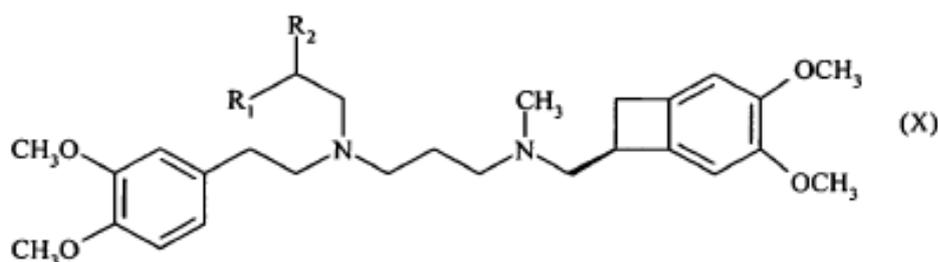
2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor utilizado para la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) se selecciona de entre triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y dihidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, platino, níquel, rutenio, rodio, así como sus derivados, en particular en forma soportada o en forma de óxidos.
3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente reductor utilizado para la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) es dihidrógeno en presencia de paladio sobre carbono.
4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 3, caracterizado porque la reacción de aminación reductora entre el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo a una presión de hidrógeno de entre 0,5 y 1,5 bar.
5. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente utilizado para la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) se selecciona de entre tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetatos y alcoholes, preferentemente etanol, metanol o isopropanol, tolueno o xileno.
6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque el disolvente para la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (VII) está constituido por una mezcla de etanol y agua.
7. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la reacción de aminación reductora entre el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 40°C.
8. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se selecciona de entre tolueno, diclorometano, 2-miltetrahidrofurano, clorobenceno, 1,2-dicloroetano, cloroformo y dioxano.

9. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) es diclorometano.
10. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 40°C.
11. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la base utilizada en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se selecciona de entre piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y una amina terciaria.
12. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 11, caracterizado porque la base utilizada en la reacción entre los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) es trietilamina.
13. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el ácido utilizado para la ciclación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (V) se selecciona de entre ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico, ácido clorhídrico concentrado en solución acuosa, ácido clorhídrico concentrado en solución en ácido acético, ácido bromhídrico concentrado en solución en ácido acético y ácido metanosulfónico.
14. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 13, caracterizado porque el ácido utilizado para la ciclación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (V) es ácido clorhídrico concentrado en solución en ácido acético.
15. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la ciclización del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 40°C.
16. Compuesto de fórmula (VIII):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, idénticos o diferentes, representan grupos alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, o junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxepan.

17. Compuesto de fórmula (X):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados indicados en la reivindicación 16.