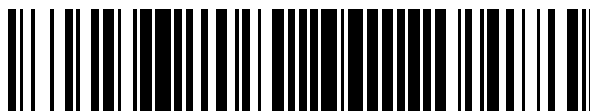


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 897**

51 Int. Cl.:

C07C 269/04 (2006.01)

C12P 41/00 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 13176588 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015** **EP 2687506**

54 Título: **Procedimiento de síntesis enzimática de (7S)-1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) N-metilmetanoamina y su utilización en la síntesis de ivabradina y de sus sales**

30 Prioridad:

17.07.2012 FR 1256913

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

09.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PEDRAGOSA MOREAU, SANDRINE;
LEFOULON, FRANÇOIS;
MORIS VARAS, FRANCISCO y
GONZALEZ SABIN, JAVIER

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 547 897 T3

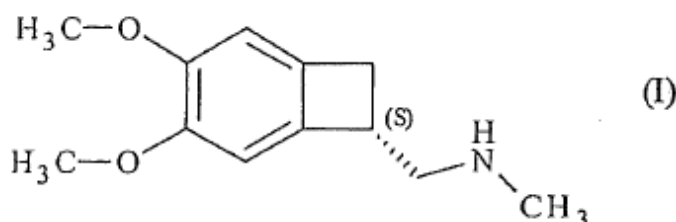
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

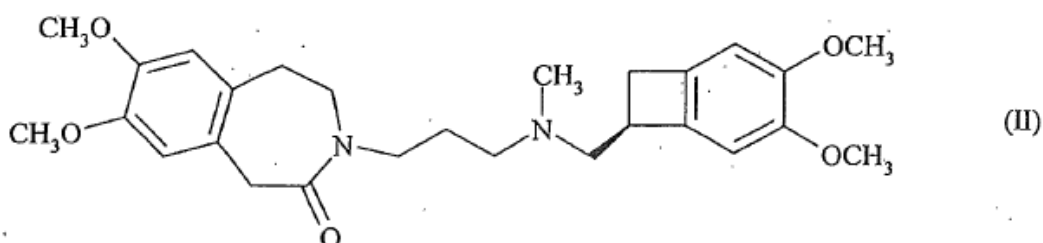
Procedimiento de síntesis enzimática de (7S)-1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) N-metilmetanoamina y su utilización en la síntesis de ivabradina y de sus sales

5

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis enzimática del compuesto de fórmula (I), (7S)-1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) N-metil metanoamina:



10 y a su utilización en la síntesis de ivabradina, de fórmula (II):



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.

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 la insuficiencia cardíaca.

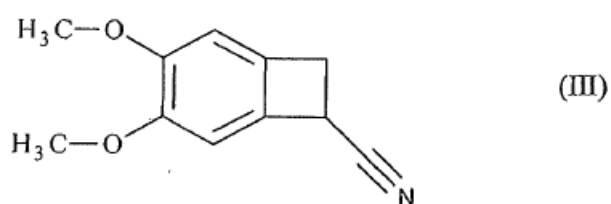
En la patente europea EP 0 534 859 se describe la preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente de su clorhidrato.

Esta patente describe la síntesis de clorhidrato de ivabradina a partir del
5 compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) es un producto intermedio clave en la síntesis de la ivabradina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

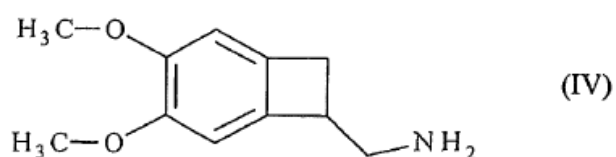
El estado anterior de la técnica divulga varios métodos de obtención del compuesto de fórmula (I).

10 La patente EP 0 534 859 describe la síntesis del compuesto de fórmula (I) por reducción del nitrilo racémico de fórmula (III):

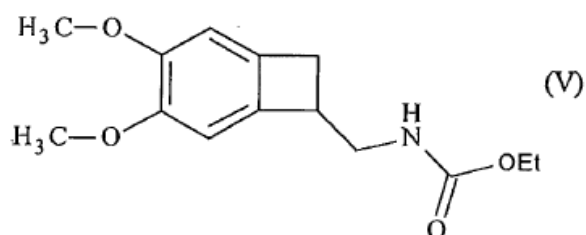


con BH_3 en tetrahidrofurano,

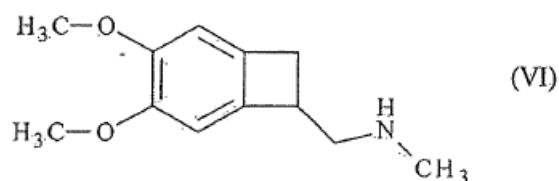
seguida de la adición de ácido clorhídrico, para obtener el clorhidrato de la amina
15 racémica de fórmula (IV):



la cual se somete a reacción con cloroformiato de etilo para obtener el carbamato de fórmula (V):



20 cuya reducción con LiAlH_4 conduce a la amina metilada racémica de fórmula (VI):

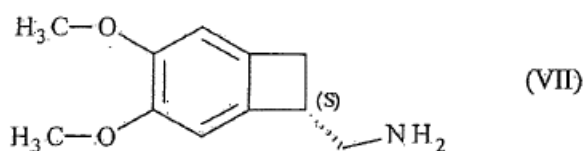


cuyo desdoblamiento con ayuda de ácido canforsulfónico conduce al compuesto de fórmula (I). Este método tiene el inconveniente de que sólo conduce al compuesto de fórmula (I) con un rendimiento muy bajo, del 2 al 3%, a partir del
5 nitrilo racémico de fórmula (III).

Este bajísimo rendimiento se debe al bajo rendimiento (del 4 al 5%) de la etapa de desdoblamiento de la amina secundaria de fórmula (VI).

La solicitud de patente WO 2010/072409 describe un procedimiento de resolución óptica de la metanoamina de fórmula (VI). La publicación *J. Am. Chem. Soc* **1996**,
10 118, 712-713 describe un método de acilación enzimática enantioselectiva de aminas con ayuda de Subtilisina BPN' o de lipasa de *Candida rugosa*.

La patente EP 1 598 333 describe la obtención del compuesto de fórmula (I) por salificación de la amina primaria racémica de fórmula (IV) mediante ácido N-acetil-L-glutámico, seguida de recristalización y después retorno a base, para obtener la
15 amina primaria ópticamente activa de fórmula (VII):

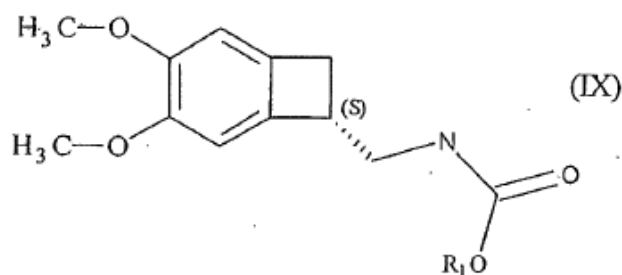


que a continuación se metila siguiendo la misma secuencia de reacción indicada más arriba (transformación en carbamato y luego reducción).

Este método conduce a la metanoamina de fórmula (I) en 4 etapas, con un
20 rendimiento de aproximadamente un 30% a partir de la amina primaria racémica de fórmula (IV).

El problema de la presente invención consistía en acceder al compuesto de fórmula (I) reduciendo el número de etapas a partir de la amina primaria racémica de fórmula (IV) a la vez que se conservaba un buen rendimiento global.

25 Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del carbamato de fórmula (IX):



- donde R_1 representa un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, alilo o bencilo,
- por acilación enzimática enantioselectiva de la amina racémica de fórmula (IV)
- 5 con ayuda de una lipasa (EC 3.1.1.3 en la clasificación internacional de las enzimas),
- con un carbonato de fórmula $R_1O-(CO)-OR_1$ donde R_1 tiene el significado anteriormente definido,
- en una cantidad que presenta de 1 a 15 equivalentes molares con respecto a la amina de fórmula (IV),
- 10 en un disolvente orgánico, acuoso, una mezcla de disolventes orgánicos o una mezcla de disolventes orgánicos y acuosos,
- a una concentración de 5 a 500 g/l del compuesto de fórmula (IV) por litro de disolvente o mezcla de disolventes,
- en una relación E/S de 10/1 a 1/100, preferentemente de 1/1 a 1/10,
- 15 a una temperatura de 25°C a 40°C.

Preferentemente, el carbamato de fórmula (IX) obtenido según el procedimiento de la presente invención tiene una pureza enantiomérica superior al 85%, es decir un exceso enantiomérico superior al 70%.

- Entre las lipasas a utilizar en el procedimiento de esterificación enzimática según
- 20 la presente invención se pueden mencionar, de forma no limitativa, lipasas de *Pseudomonas fluorescens*, de *Pseudomonas cepacia*, de *Pancreas porcine* y las lipasas PS 'Amano' SD (*Burkholderia cepacia*) e IM (inmovilizada sobre tierra de diatomeas).

- Las lipasas preferentes según la invención son las lipasas de *Pseudomonas*
- 25 *cepacia* y PS 'Amano' IM.

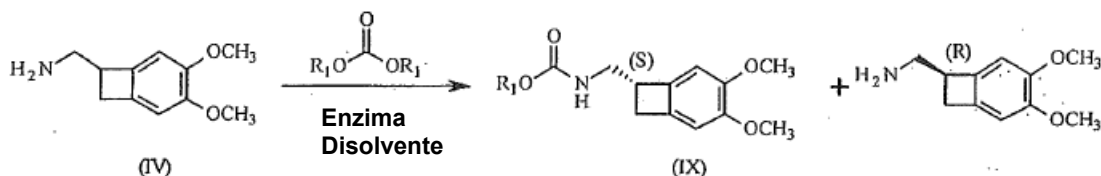
Los carbonatos $R_1O-(CO)-OR_1$ preferentes son aquellos donde R_1 representa un grupo alilo, etilo o bencilo.

Entre los disolventes orgánicos a utilizar para la reacción de acilación enzimática según la presente invención se pueden mencionar, de forma no limitativa, acetato

de etilo, TBME, THF, 2-Me-THF, tolueno, 1,4-dioxano, alcohol *terc*-amílico, CPME y acetonitrilo.

Los disolventes preferentes son TBME, THF, 2-Me THF y 1,4-dioxano, solos o mezclados con un tampón a pH = 7.

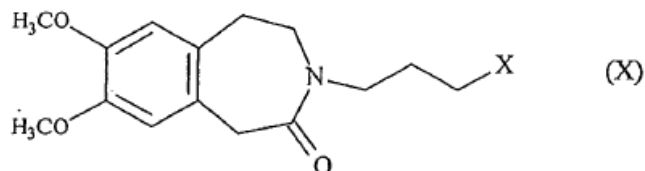
- 5 El esquema de la acilación enzimática según la invención es el siguiente:



A continuación, el carbamato de fórmula (IX) se aísla del medio de reacción, después se reduce con ayuda de un hidruro de aluminio, como hidruro de litio-aluminio LiAlH_4 o hidruro de bis (2-metoxietoxi)-sodio-aluminio (RedAl),

- 10 para obtener la amina metilada de fórmula (I).

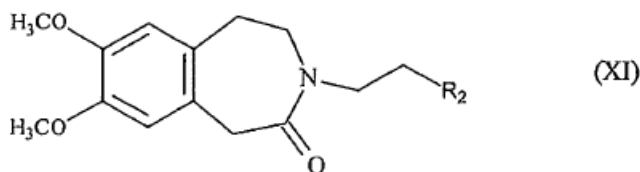
A continuación, ésta o bien se acopla con un compuesto de fórmula (X):



donde X representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de yodo,

o bien se somete a una reacción de aminación reductora con un compuesto de fórmula (XI) en presencia de un agente reductor:

- 15



donde R_2 representa un grupo seleccionado entre CHO y CHR_3R_4 ,

o donde R_3 y R_4 representan en cada caso un grupo alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado, o bien forman, junto con el átomo de carbono que los porta, un ciclo 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxepano,

- 20

para obtener ivabradina, que a continuación se transforma en una sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la fórmula (I) también se puede incorporar en la reacción de aminación reductora en forma de su sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, preferentemente de clorhidrato. En este caso, la ivabradina se obtiene directamente en forma de clorhidrato.

5 *Definiciones*

Por compuesto racémico se entiende el compuesto en forma de una mezcla de dos enantiómeros en una relación de 55:45 a 45:55.

Por acilación enantioselectiva de una amina en forma de una mezcla de dos enantiómeros se entiende la acilación preferente de uno de los enantiómeros de la mezcla.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico.

Entre los agentes reductores a utilizar para la reacción de aminación reductora entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (XI) se pueden mencionar, de forma no limitativa, compuestos donadores de hidruro como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, y dihidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio, platino, níquel, rutenio, rodio o uno de sus derivados, en particular en forma soportada o en forma de óxidos.

El agente reductor preferente para la reacción de aminación reductora entre el compuesto de fórmula (I) y el compuesto la fórmula (XI) es dihidrógeno catalizado por paladio sobre carbono.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas

CPME	ciclopentil metil éter
DEA	dietilamina
E	coeficiente de enantioselectividad
30 E/S	relación enzima/sustrato expresada en g/g
ee	exceso enantiomérico
eq	equivalente molar

HPLC	cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (high performance liquid chromatography)
RedAl	hidruro de bis (2-metoxietoxi)-sodio-aluminio
RMN	(espectroscopia) resonancia magnética nuclear
5 TBME	terc-butil metil éter
THF	tetrahidrofurano
2-Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
rpm	revoluciones por minuto

10 **Ejemplo 1: {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-carbamato de etilo**

5 mg de 1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina y 12,6 mg (10 eq) de carbonato de dietilo se solubilizan en 2-Me-THF.

Después se añaden 5 mg de lipasa II de *Pseudomonas cepacia* (PS-CII Amano) al medio (relación E/S 1/1). El medio de reacción se mantiene 30°C, bajo agitación rotatoria a 250 rpm durante un tiempo de 24 h a 96 h.

La reacción se controla mediante HPLC en fase quiral en condiciones que permiten determinar a la vez los excesos enantioméricos del carbamato y de la amina:

20 *Condiciones de fase quiral: columna Chiralpak® IC 250*4.6*
50% etanol absoluto + 0,1% DEA + 50% heptano +
0,1% DEA 1 ml.min 25°C 288 nm

Concentración	t	Conversión c (%)	Ee (%) amina (R)	Ee (%) carbamato (S)	E
10 g/l	24 h	38	57,7	92,3	45
20 g/l	96 h	51	93,2	88,8	58
50 g/l	96 h	57	99,9	76,1	69

25 **Ejemplo 2: {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-carbamato de etilo**

0,5 g de 1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina se solubilizan en 50 ml de 2-Me-THF y después se añade carbonato de dietilo (1,5 ml, 12 eq). Después se añaden 0,5 g (relación E/S 1/1) de lipasa II de

Pseudomonas cepacia (PS-CII Amano) al medio, que se mantiene a 30°C durante 48 horas bajo agitación a 220 rpm.

- Después de 48 horas, el medio de reacción se filtra para eliminar la enzima y después se evapora. El carbamato de configuración S se obtiene después de una separación en columna de SiO₂ elución con ciclohexano/acetato de etilo 95/5, después 80/20 e finalmente 50/50 para recuperar la amina más polar.

Se obtiene el carbamato de etilo de configuración S (224 mg) con un rendimiento de un 32,5% con respecto a la amina de partida (65% con respecto a la cantidad prevista de carbamato) y una pureza enantiomérica del 90%.

- La reacción se controla mediante HPLC en fase quiral en condiciones que permiten determinar a la vez los excesos enantioméricos del carbamato y de la amina:

Condiciones de fase quiral: columna Chiralpak® IC 250*4.6

50% etanol absoluto + 0,1% DEA + 50% heptano +
0,1% DEA 1 ml.min 25°C 288 nm

Tiempo (h)	Conversión (%)	Ee (carbamato) (%)	Ee amina (%)	E
24	34	88	45	23
48	53	81	93	35

Ejemplo 3: {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-carbamato de alilo

- 0,87 g de 1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina se solubilizan en 100 ml de 2-Me-THF y después se añade carbonato de dialilo (1,5 ml, ~2 eq). Después se añaden 0,5 g (relación E/S 1/1) de lipasa II de *Pseudomonas cepacia* (PS-CII Amano) al medio, que se mantiene a 30°C durante 42 horas bajo agitación a 220 rpm.
- A continuación, el medio de reacción se filtra para eliminar la enzima y después se evapora. El carbamato de alilo se obtiene después de separación en columna de SiO₂ elución con ciclohexano/acetato de etilo 95/5, después 80/20 y finalmente 50/50 para recuperar la amina más polar.

Se obtiene el carbamato de alilo de configuración S (440 mg) con un rendimiento de un 35% con respecto a la amina de partida (70% con respecto a la cantidad prevista de carbamato) y una pureza enantiomérica de un 88%.

Tiempo (h)	Conversión (%)	Ee (carbamato) (%)	Ee amina (%)	E
42	50	89	82	26

- 5 El medio de reacción se analiza mediante HPLC en fase inversa y la enantioselectividad (ee) del carbamato y de la amina se controla mediante HPLCV en fase quiral según los métodos descritos más abajo:

Condiciones de fase inversa: columna Phenomenex® LUNA HST 50*3 C18(2)
2,5 µm

10 0% a 100% de B en 8 min 0,8 ml.min 40°C
A (1000 agua + 25 ACN + 1 ATFA)
B (1000 ACN + 25 agua + 1 ATFA)

Condiciones de fase quiral: columna Chiralpak® IC 250*4.6
50% isopropanol + 0,1% AE + 50% heptano + 0,1%
15 AE
1ml.min 30°C 288 nm

**Ejemplo 4: {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-
carbamato de bencilo**

- 20 0,5 g de 1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina se solubilizan en 50 ml de 2-Me-THF y después se añade carbonato de dibencilo (4,5 g, 7 eq). Después se añaden 0,5 g (relación E/S 1/1) de lipasa II de *Pseudomonas cepacia* (PS-C II Amano) al medio, que se mantiene a 30°C bajo agitación a 220 rpm.

- 25 Después de 24 horas, el medio de reacción se filtra para eliminar la enzima y después se evapora. El carbamato de configuración S se obtiene después de una separación en columna de SiO₂ elución con ciclohexano/acetato de etilo 95/5, después 80/20 y finalmente 50/50 para recuperar la amina más polar.

- 30 Se obtiene el carbamato de bencilo de configuración S (0,26 g) con un rendimiento de un 30% con respecto a la amina de partida (60% con respecto a la cantidad prevista de carbamato) y una pureza enantiomérica de un 95%.

El medio de reacción se analiza mediante HPLC en fase inversa y la enantioselectividad (ee) del carbamato y de la amina se controla mediante HPLCV en fase quiral según los métodos descritos más abajo:

Condiciones de fase inversa: columna Phenomenex® LUNA HST 50*3 C18(2)
2,5 µm
0% a 100% de B en 8 min 0,8 ml.min 40°C
A (1000 agua + 25 ACN + 1 ATFA)
B (1000 ACN + 25 agua + 1 ATFA)

Condiciones de fase quiral: columna Chiralpak® IC 250*4.6
50% isopropanol + 0,1% DEA + 50% heptano +
0,1% DEA
1ml.min 25°C 288 nm

Tiempo (h)	Conversión (%)	Ee (carbamato) (%)	Ee amina (%)	E
24	58	90	87	12

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

En un reactor se cargan, bajo nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (1,41 kg), y tetrahydrofurano (32,5 l), y después se añade gota a gota a 20°C una solución de {[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}carbamato de etilo (5 kg) en tetrahydrofurano (50 l). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora y después se enfría a una temperatura inferior a 15°C para hidrolizar la mezcla de reacción con agua (1 l), una disolución acuosa 5N de hidróxido de sodio (1 l) y después agua (1 l). Luego se filtra el sólido obtenido. La fase orgánica se seca. Se recupera el producto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento de un 93%.

¹H RMN (DMSO-d₆, ppm / TMS) = 2,60 (m; 3H); 2,85 (m; 1H); 3,15 (m; 1H); 3,25 (dd; 1H); 3,30 (m; 1H); 3,62 (m; 1H); 3,70 (s; 6H); 6,82 (s; 1H); 6,89 (s; 1H); 8,48 (sl; 1H).

Ejemplo 6: clorhidratode (7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metil-metanoamina

En un reactor se carga (7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metil-metanoamina (5 kg), acetato de etilo (40 l) y etanol (10 l). La carga se agita a

20°C durante 30 minutos, después se añade a través de la válvula del fondo de reactor o a través de un tubo de inmersión ácido clorhídrico gaseoso (1,012 kg). La suspensión obtenida se agita a 15-20°C durante 1 hora y después se filtra o centrifuga. El precipitado se lava con una mezcla de acetato de etilo/etanol 4/1 (2
 5 x 5 l) y después se seca para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento de un 92%.

Ejemplo 7: Clorhidrato de ivabradina

En un autoclave se cargan 5,5 kg de 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona, 27,5 l de etanol y 550 g de paladio sobre
 10 carbono.

La mezcla se purga con nitrógeno y después con hidrógeno, se calienta a 55°C y luego se hidrogena a esta temperatura bajo una presión de 5 bar hasta la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno.

A continuación se lleva de vuelta a temperatura ambiente y después se
 15 descomprime el autoclave.

A continuación se añaden 4 kg de clorhidrato de (7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-*N*-metilmetanoamina, 11 l de etanol, 5,5 l de agua y 1 kg de paladio sobre carbono.

La mezcla se purga con nitrógeno y después con hidrógeno, se calienta a 85°C y
 20 luego se hidrogena a esta temperatura bajo una presión de 30 bar hasta la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno.

A continuación se lleva de vuelta a temperatura ambiente y se purga el autoclave. Luego se filtra la mezcla de reacción, se destilan los disolventes y se aísla el clorhidrato de ivabradina mediante cristalización en una mezcla de tolueno/1-
 25 metil-2-pirrolidinona.

De este modo se obtiene el clorhidrato de ivabradina con un rendimiento de un 85% y una pureza química superior a un 99%.

Ejemplo 8: Selección de lipasas para la acilación enzimática de 1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina

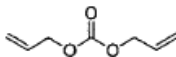
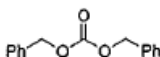
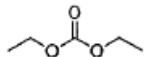
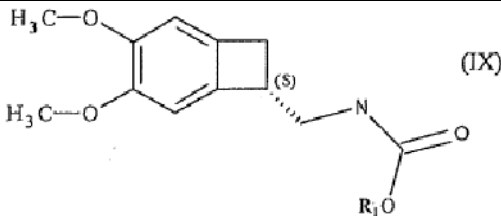
30 La 1-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanoamina racémica (5 mg; c = 10 g/l) y el carbamato de fórmula R₁O-(CO)-OR₁ (10 eq) se solubilizan en 0,5 ml de TBME.

Después se añaden 5 mg ($c = 10$ g/l) de la lipasa a estudiar al medio (relación E/S=1/1). El medio de reacción se mantiene a 30°C, bajo agitación rotatoria a 250 rpm, durante 24 horas.

- Los medios de reacción se analizan mediante HPLC en fase quiral para el control de la enantioselectividad según el método:

columna Chiralpak® IC 20 μ m, 250*4.6 Acetonitrilo/propan-2-ol/DEA 90/10/0,1%; 1,3 ml.min; 30°C 288 nm

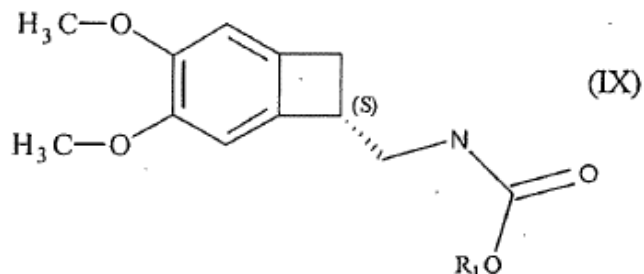
Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Lipasa	Carbonato	Producto	Conversión c (%)	ee (%) Amina (R)	ee (%) Carbamato (S)	E
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipasa II		IXa	59	>99,9	69,8	40
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			14	12,3	73,8	7
Lipasa PS 'Amano' SD			4	3,9	83,2	11
Lipasa PS 'Amano' IM			52	91,6	83,5	36
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipasa II		IXb	57	97,0	73,4	26
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			5	3,9	78,2	8
Lipasa PS 'Amano' IM			33	44,4	89,0	27
<i>Pseudomonas cepacia</i> lipasa II		IXc	16	17,7	89,6	22
<i>Pseudomonas fluorescens</i>			3	2,2	66,1	5
Lipasa PS 'Amano' IM			12	11,2	84,6	13
 IXa: R₁ = alilo IXb: R₁ = bencilo IXc: R₁ = etilo						

Lipasa	Carbonato	Producto	Conversión c (%)	ee (%) Amina (R)	ee (%) Carbamato (S)	E
^a Exceso enantiomérico ee (en %) = % enantiómero E2 - % enantiómero E1 / % enantiómero E2 + % enantiómero E1 (siendo el enantiómero E2 el enantiómero mayoritario) ^b Coeficiente de enantioselectividad $E = \ln[(1-c)(1-ee(S))] / \ln[(1-c)(1+ee(S))]$; c = tasa de conversión = ee (amina) / [ee (carbamato) + ee (amina)]						

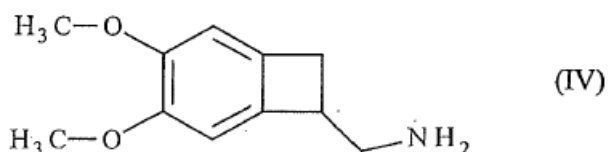
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (IX):



donde R_1 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, alilo o bencilo,

por acilación enzimática enantioselectiva de la amina racémica de fórmula (IV):



con ayuda de una lipasa (EC 3.1.1.3 en la clasificación internacional de las enzimas):

con un carbonato de fórmula $\text{R}_1\text{O}-(\text{CO})-\text{OR}_1$ donde R_1 tiene el significado anteriormente definido,

en una cantidad que presenta de 1 a 15 equivalentes molares con respecto a la amina de fórmula (IV),

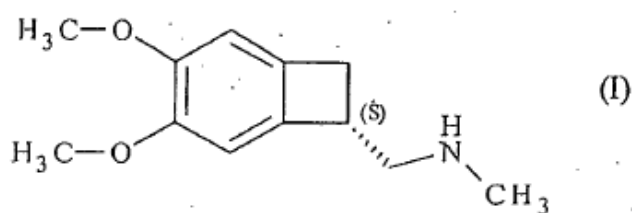
en un disolvente orgánico, acuoso, una mezcla de disolventes orgánicos o una mezcla de disolventes orgánicos y acuosos,

a una concentración de 5 a 500 g/l del compuesto de fórmula (IV) por litro de disolvente o mezcla de disolventes,

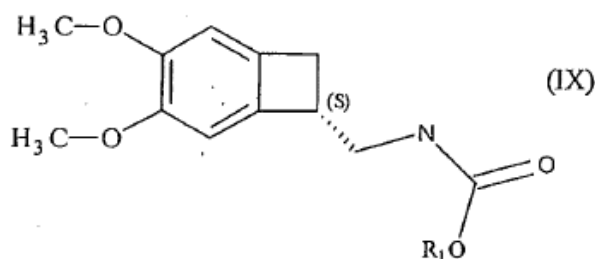
en una relación E/S de 10/1 a 1/100, a una temperatura de 25°C a 40°C .

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la lipasa se selecciona entre lipasas de *Pseudomonas fluorescens*, de *Pseudomonas cepacia*, de *Pancreas porcine* y las lipasas PS 'Amano' SD (*Burkholderia cepacia*) e IM (inmovilizada sobre tierra de diatomeas).

3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque la lipasa es una lipasa de *Pseudomonas cepacia* o una lipasa PS 'Amano' IM.
4. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la relación E/S es de 1/1 a 1/10.
5. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente se selecciona entre TBME, THF, 2-Me-THF y 1,4-dioxano, solos o mezclados con un tampón a pH = 7.
6. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R₁ es un grupo etilo, alilo o bencilo.
7. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):



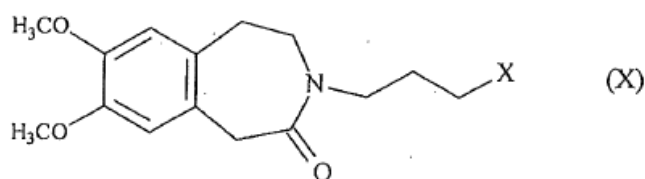
mediante acilación enzimática de la amina racémica de fórmula (IV) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para obtener el carbamato de fórmula (IX):



donde R₁ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, alilo o bencilo,

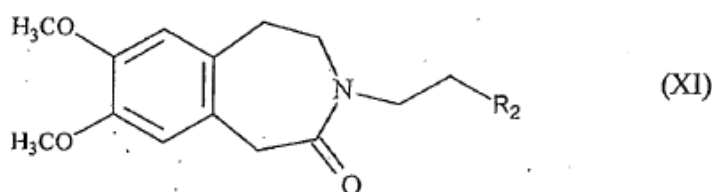
que se reduce a continuación con un agente reductor seleccionado entre LiAlH₄ y RedAl, para obtener el compuesto de fórmula (I).

8. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 7, caracterizado porque, el compuesto de fórmula (I) entonces bien se acopla con un compuesto de fórmula (X):



donde X representa un átomo de halógeno,

o bien se somete a una reacción de aminación reductora con un compuesto de fórmula (XI) en presencia de un agente reductor:



5

donde R₂ representa un grupo seleccionado entre CHO y CHR₃R₄,

representando R₃ y R₄ en cada caso un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, o bien forman, junto con el átomo de carbono que los porta, un ciclo 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxepano,

- 10 para obtener ivabradina, que a continuación se transforma en una sal de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable en forma anhidra o hidratada.
9. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8, caracterizado porque X es un átomo de yodo.
- 15 10. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se incorpora en la reacción de aminación reductora en forma de su clorhidrato para obtener ivabradina en forma de clorhidrato.
- 20 11. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 10, caracterizado porque la reacción de aminación reductora con un compuesto de fórmula (XI) se lleva a cabo en presencia de dihidrógeno catalizado con paladio sobre carbono.