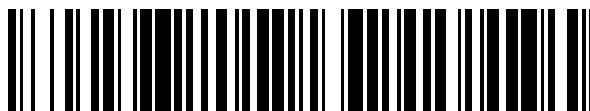


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 713**

51 Int. Cl.:

C07C 235/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2014** **E 14161388 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2784066**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de derivados de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona y utilización en la síntesis de ivabradina**

30 Prioridad:

26.03.2013 FR 1352741

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LE FLOHIC, ALEXANDRE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

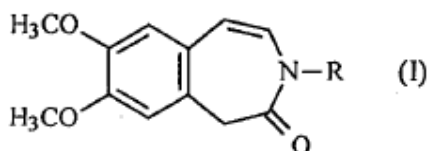
ES 2 548 713 T3

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).

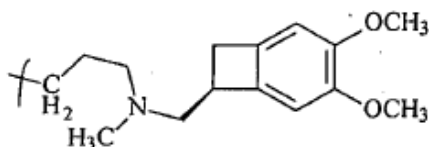
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de síntesis de derivados de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona y utilización en la síntesis de ivabradina

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):

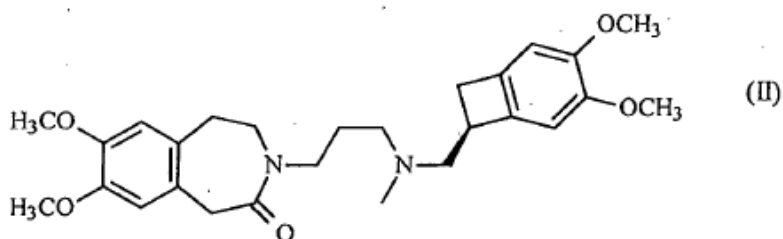


donde R representa un grupo *para*-metoxibencilo (PMB) o el siguiente grupo:



y a la utilización de este procedimiento de síntesis para la preparación de ivabradina y uno de sus productos intermedios clave de síntesis.

La ivabradina, de fórmula (II):

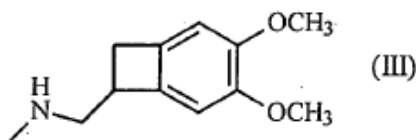


o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino] propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona,

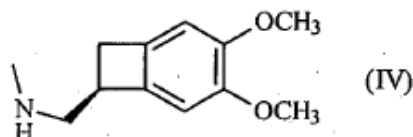
y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes 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 sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular de su clorhidrato.

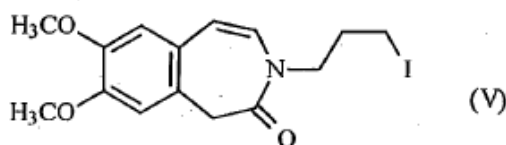
5 Dicha patente describe la síntesis de clorhidrato de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (III):



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

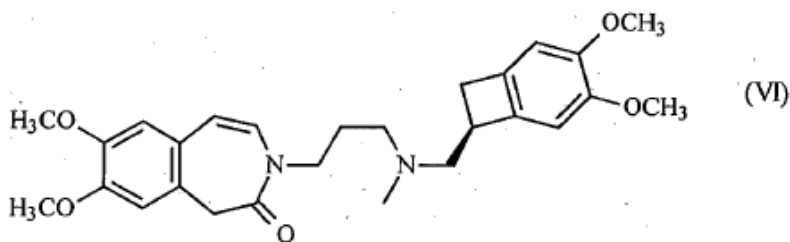


el cual se somete a reacción con el compuesto de fórmula (V):



10

para obtener el compuesto de fórmula (VI):



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

15 El inconveniente de esta vía de síntesis descrita en el documento EP 0 534 859 es que sólo produce ivabradina con un rendimiento de un 1%.

La patente EP 0 534 859 también describe la preparación del compuesto de fórmula (V), producto intermedio de síntesis de ivabradina, a partir de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona.

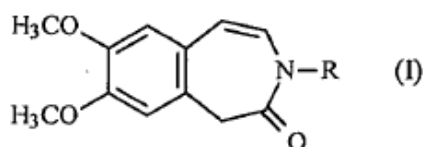
20 Para la preparación de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona, dicha patente remite a la publicación de Reiffer M. y col. (J. Med. Chem. 1990; vol. 33 (5),

páginas 1496-1504). Esta publicación describe la síntesis de este derivado clorado a partir de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de la ivabradina, es importante poder acceder al mismo con un procedimiento de síntesis competitivo que facilite un buen rendimiento.

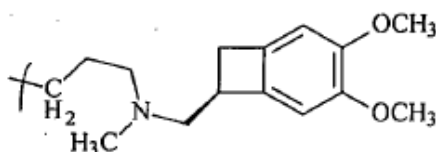
- 5 Igualmente, también es particularmente interesante acceder con buenos rendimientos a los derivados de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, precursores de la ivabradina.

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):

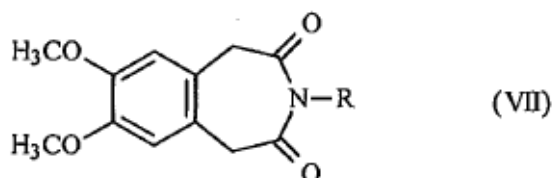


10

donde R representa un grupo *para*-metoxibencilo (PMB) o el siguiente grupo:



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII):



- 15 donde R tiene el significado anteriormente definido,

se somete a una reacción de reducción,

en presencia de LiBH(Et)₃,

en un disolvente orgánico,

para obtener el compuesto de fórmula (I).

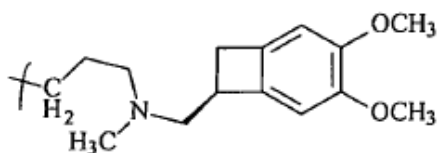
- 20 La cantidad de LiBH(Et)₃ utilizada preferentemente para llevar a cabo la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) oscila entre 1 y 3 equivalentes.

Entre los disolventes orgánicos que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (Me-THF), diclorometano, tolueno o diisopropil éter.

- 5 El disolvente orgánico utilizado preferentemente para llevar a cabo la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) es tetrahidrofurano.

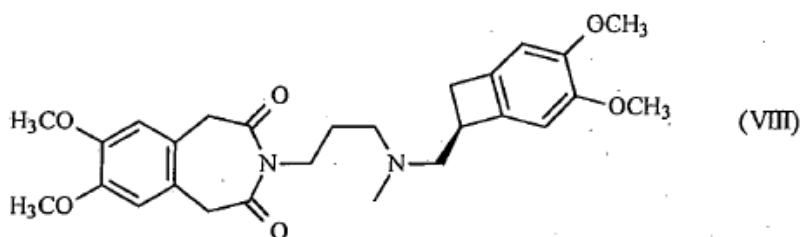
La reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -100°C y 20°C .

- 10 Cuando R representa el siguiente grupo:



la presente invención también se refiere a un procedimiento de síntesis de ivabradina,

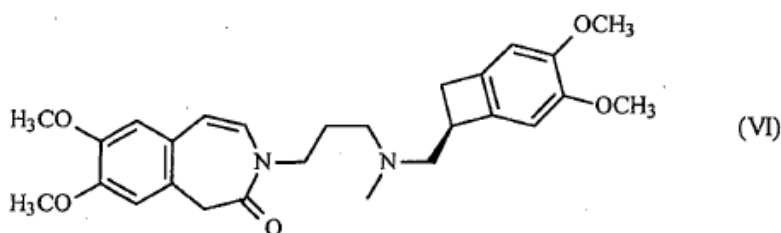
caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



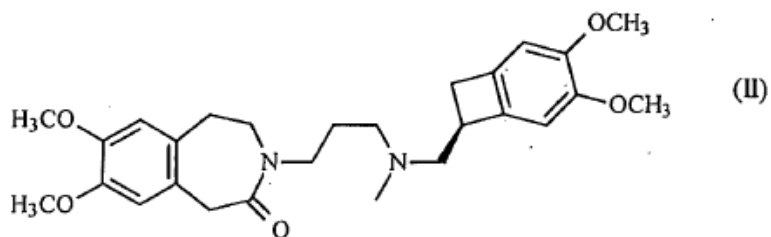
15

se somete a una reacción de reducción según el procedimiento arriba descrito,

para obtener el compuesto de fórmula (VI), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

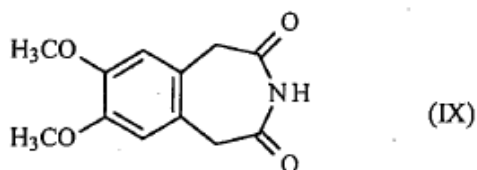


- 20 después el compuesto de fórmula (VI) se somete a hidrogenación catalítica para obtener la ivabradina, de fórmula (II):



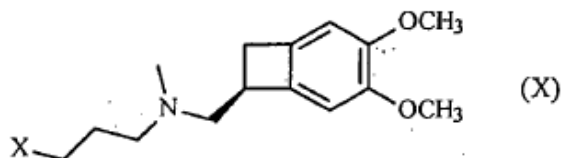
que se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico,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

La presente invención también se refiere a un procedimiento de síntesis de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (VIII), caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (VIII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (IX):



10

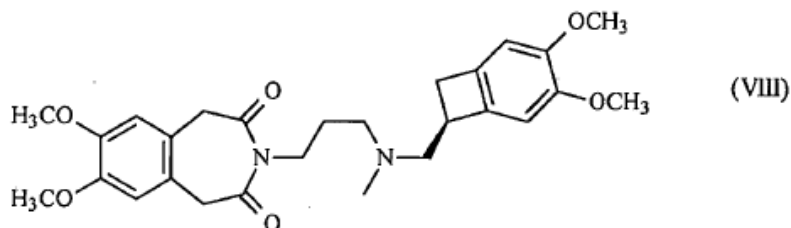
que se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (X):



donde X representa un átomo de halógeno, un grupo mesilato o un grupo tosilato, en presencia de una base,

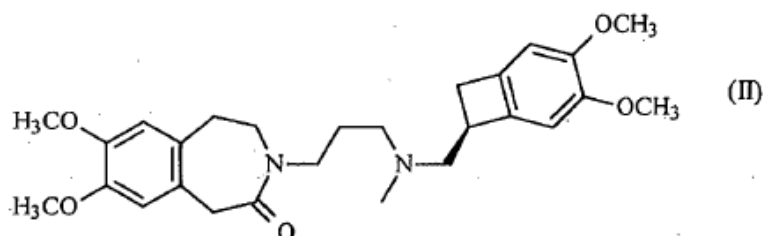
15 en un disolvente orgánico,

para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



que se transforma en el compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba,

transformándose dicho compuesto de fórmula (VI) en ivabradina, de fórmula (II):



5 por la reacción de hidrogenación catalítica descrita más arriba.

Entre las bases que pueden ser utilizadas para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) se pueden mencionar, de forma no limitativa, bases inorgánicas como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de sodio, y bases orgánicas
10 como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

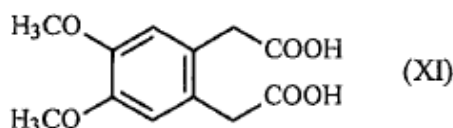
La base utilizada preferentemente para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) es carbonato de potasio.

Entre los disolventes orgánicos que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) se pueden mencionar, de forma no limitativa, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona (MEK), dimetilformamida
15 (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

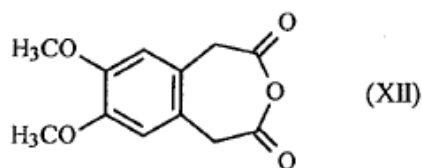
El disolvente orgánico utilizado preferentemente para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) es dimetilformamida (DMF).

La reacción entre el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) se lleva a
20 cabo preferentemente a una temperatura entre 20°C y 150°C.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de síntesis de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (VIII), caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (VIII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (XI):

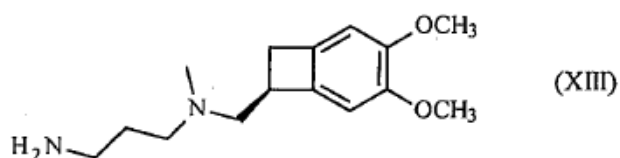


que se transforma en el compuesto de fórmula (XII):



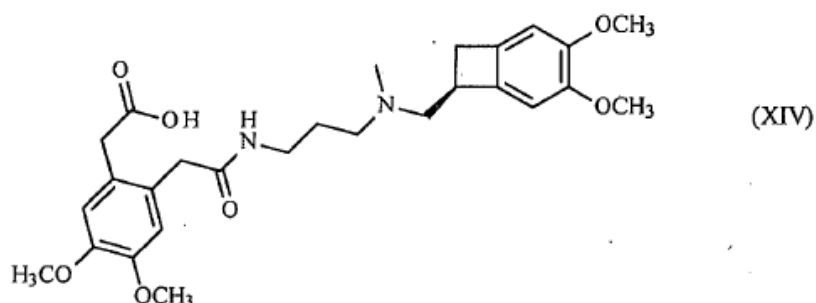
mediante una reacción de ciclación en presencia de un agente de acoplamiento,
en un disolvente orgánico,

- 5 a continuación haciendo reaccionar dicho compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de fórmula (XIII):

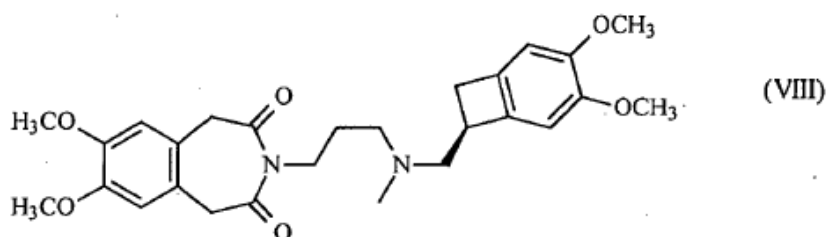


en presencia de una base,
en un disolvente orgánico,

- 10 para obtener el compuesto de fórmula (XIV):

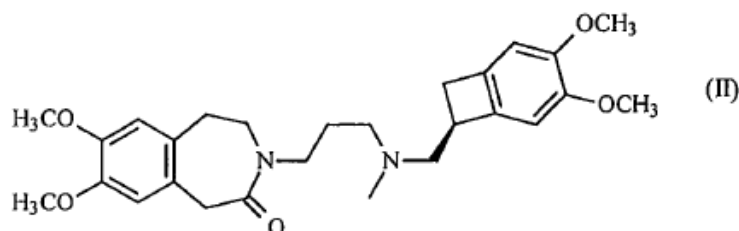


que se somete a una reacción de ciclación en presencia de un agente de acoplamiento,
en un disolvente orgánico,
para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



que se transforma en el compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba,

transformándose dicho compuesto de fórmula (VI) en ivabradina, de fórmula (II):



5 por la reacción de hidrogenación catalítica descrita más arriba.

El compuesto de fórmula (XII) se forma preferentemente *in situ*, es decir, no se aísla antes de someterlo a reacción con el compuesto de fórmula (XIII).

Entre los agentes de acoplamiento que pueden ser utilizados para la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XI) en el compuesto de fórmula (XII) se pueden mencionar, de
 10 forma no limitativa, los siguientes reactivos: cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), anhídrido 1-propanofosfónico cíclico (T3P) y 1-(metilsulfonil)-1*H*-benzotriazol.

El agente de acoplamiento utilizado preferentemente para la reacción de ciclación del
 15 compuesto de fórmula (XI) en el compuesto de fórmula (XII) es cloruro de tionilo.

La cantidad de cloruro de tionilo utilizada preferentemente para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XI) en el compuesto de fórmula (XII) oscila entre 1 y 5 equivalentes.

Entre los disolventes orgánicos que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción
 20 de ciclación del compuesto de fórmula (XI) en el compuesto de fórmula (XII) se pueden mencionar, de forma no exclusiva, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (Me-THF), diclorometano, tolueno o diisopropil éter.

El disolvente orgánico utilizado preferentemente para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XI) en el compuesto de fórmula (XII) es tolueno.

25 La reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XI) en el compuesto de fórmula (XII) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 20°C y 110°C.

Entre las bases que pueden ser utilizadas para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) se pueden mencionar, de forma no exclusiva, bases inorgánicas como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de sodio, y bases orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

La base utilizada preferentemente para la reacción entre el compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) es trietilamina.

Entre los disolventes orgánicos que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (Me-THF), diclorometano, tolueno o diisopropil éter.

El disolvente orgánico utilizado para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) también puede estar constituido por una mezcla de dos disolventes elegidos entre los disolventes orgánicos anteriormente mencionados.

El disolvente orgánico utilizado preferentemente para llevar a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) es una mezcla de tolueno y diclorometano.

La reacción entre el compuesto de fórmula (XII) y el compuesto de fórmula (XIII) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0°C y 110°C.

Entre los agentes de acoplamiento que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) se pueden mencionar, de forma no limitativa, los siguientes reactivos: cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), anhídrido 1-propanofosfónico cíclico (T3P) y 1-(metilsulfonil)-1*H*-benzotriazol.

El agente de acoplamiento utilizado preferentemente para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) es cloruro de tionilo.

La cantidad de cloruro de tionilo utilizada preferentemente para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) oscila entre 1 y 3 equivalentes.

Entre los disolventes orgánicos que pueden ser utilizados para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) se pueden mencionar, de forma no limitativa,

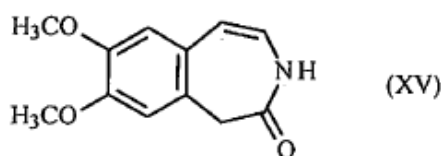
tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (Me-THF), diclorometano, tolueno o diisopropil éter.

El disolvente orgánico utilizado para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) también puede estar constituido por una mezcla de dos disolventes
5 elegidos entre los disolventes orgánicos anteriormente mencionados.

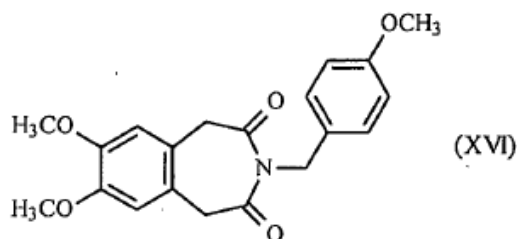
El disolvente orgánico utilizado preferentemente para llevar a cabo la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) es una mezcla de tolueno y diclorometano.

La reacción de ciclación del compuesto de fórmula (XIV) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0°C y 110°C.

- 10 Cuando R representa un grupo *para*-metoxibencilo, la presente invención se refiere también a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (XV):



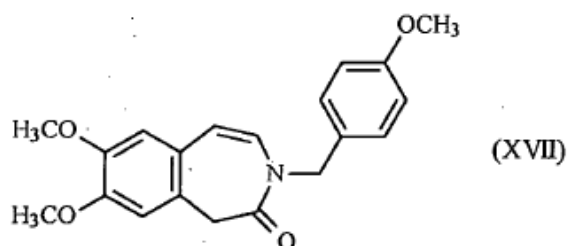
caracterizado porque el compuesto de fórmula (XVI), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



15

se somete a una reacción de reducción conforme al procedimiento arriba descrito,

para obtener el compuesto de fórmula (XVII), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



- 20 y después el compuesto de fórmula (XVII) se desprotege para obtener el compuesto de fórmula (XV).

La desprotección del compuesto de fórmula (XVII) se lleva a cabo preferentemente en ácido trifluoroacético a reflujo.

El compuesto de fórmula (XV) es útil como producto intermedio de síntesis de ivabradina, como el que se detalla en la solicitud EP 2 135 861.

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

Lista de abreviaturas utilizadas

- 10 DMF: dimetilformamida
IR: infrarrojo
RMN: resonancia magnética nuclear
PF: punto de fusión
THF: tetrahidrofurano
- 15 La cromatografía flash en columna de sílice se realiza con un aparato cromatográfico automático Buchi Sepacore.

Los espectros RMN se registran en un aparato Brüker a 400 MHz en el caso de los espectros protónicos y a 100 MHz en el caso de los espectros de carbono.

Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (referencia interna TMS).
- 20 Para calificar los picos se utilizan las siguientes abreviaturas: singlete (s), doblete (d), doblete de dobletes (dd), triplete (t), cuádruplete (q), multiplete (m).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Preparación A:

- 25 **Oxalato de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-diona**

- 30 En un reactor se introducen 5,9 g de 7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepina-2,4(3H,5H)-diona (25,1 mmol), 7,1 g de 3-cloro-N- {[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropano-1-amina (25,1 mmol, 1 eq.), 1,5 equivalentes de K₂CO₃ (37,5 mmol), 0,2 equivalentes de KI (5 mmol) y 60 ml de DMF. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y después se añaden 90 ml de agua helada. El producto se extrae con diclorometano (2 x 60 ml). La fase orgánica se lava con

una disolución acuosa de NaHCO_3 al 10% (60 ml) y después con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta la eliminación del DMF.

Después de secado se obtiene el producto en forma de un aceite (11,4 g, 23,6 mmol). Éste se disuelve en acetato de etilo (34 ml). El medio se calienta a reflujo y después se añade una solución de ácido oxálico (23,6 mmol) en etanol (34 ml). El medio se enfría a temperatura ambiente, se mantiene durante 2 horas bajo agitación y después se filtra. El filtrado se lava con etanol (20 ml). El producto salificado se seca en una estufa con ventilación 40°C . Se obtienen 8,4 g del producto indicado en el título en forma de un polvo beige. *Rendimiento: 57%*

10 Análisis de la base:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,59 ppm (2H, m) - 1,61 ppm (2H, m) - 2,16 ppm (3H, m) - 2,39 ppm (1H, m) - 2,60 ppm (3H, m) - 3,13 ppm (1H, m) - 3,22 ppm (2H, m) - 3,28 ppm (1H, m) - 3,36 ppm (1H, m) - 3,66 ppm (3H, s) - 3,67 ppm (3H, s) - 3,68 ppm (3H, s) - 3,69 ppm (3H, s) - 3,71 ppm (2H, m) - 6,64 ppm (1H, d) - 6,68 ppm (1H, d) - 6,71 ppm (1H, s) - 6,81 ppm (1H, s).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 26,24 ppm (CH_2) - 27,55 ppm (CH_2) - 36,38 ppm (CH_2) - 39,16 ppm (CH_2) - 41,54 ppm (CH_2) - 41,58 ppm (CH) - 42,90 ppm (CH_3) - 56,54 ppm (CH_2) - 56,56 ppm (CH_3) - 56,70 ppm (CH_3) - 56,98 ppm (CH_3) - 57,03 ppm (CH_3) - 63,15 ppm (CH_2) - 108,63 ppm (CH) - 109,30 ppm (CH) - 115,34 ppm (CH) - 115,73 ppm (CH) - 127,08 ppm (Cq) - 128,15 ppm (Cq) - 136,66 ppm (Cq) - 140,30 ppm (Cq) - 149,60 ppm (Cq) - 149,76 ppm (Cq) - 150,99 ppm (Cq) - 151,57 ppm (Cq) - 173,35 ppm (Cq) - 173,95 ppm (Cq).

Preparación B:

Ácido {2-[2-({3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]- (metil)amino]propil}amino)-2-oxoetil]-4,5-dimetoxifenil}acético

A una suspensión de ácido 2,2'-(4,5-dimetoxibenceno-1,2-diil)diacético (2,76 g, 10,9 mmol, 1 eq.) en tolueno (50 ml) se añaden 2,1 g de cloruro de tionilo (17,7 mmol, 1,6 eq.). El medio de reacción se lleva a 80°C y se mantiene durante 4 horas bajo agitación a esta temperatura. Después se añade una sobrecarga de cloruro de tionilo al medio de reacción (519 mg, 4,36 mmol), que se mantiene durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente.

A esta solución se añade a temperatura ambiente trietilamina (3,31 g, 32,7 mmol, 3 eq.) en solución en diclorometano (5 ml), y después una solución de N-[[[(7S)-3,4-

dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-N-metilpropano-1,3-diamina (2,87 g, 10,9 mmol, 1 eq.) en solución en diclorometano (10 ml). Después de 30 minutos de contacto se añaden 6 ml de agua, la fase acuosa se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con diclorometano (70 ml). Después de secar la fase orgánica, el residuo
 5 se purifica por cromatografía flash en columna de sílice (diclorometano/metanol/trietilamina en proporción 80/20/0,1). Se obtienen 1,92 g del producto indicado en el título en forma de un merengue de color beige. *Rendimiento: 35%*

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,62 ppm (2H, m) - 2,26 ppm (3H, s) - 2,44 (2H, m) - 2,52 ppm (1H, dd) - 2,65 ppm (1H, dd) - 2,79 ppm (1H, m) - 3,13 ppm (2H, m) - 3,18 ppm (1H, dd) -
 10 3,44 ppm (2H, m) - 3,46 ppm (2H, s) - 3,49 ppm (2H, s) - 3,72 ppm (2H, m) - 3,73 ppm (3H, s) - 3,74 ppm (3H, s) - 3,77 ppm (3H, s) - 6,59 ppm (1H, s) - 6,63 ppm (1H, s) - 6,67 ppm (1H, s) - 6,72 ppm (1H, s) - 7,62 ppm (NH, t).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 26,1 ppm (CH₂) - 35,5 ppm (CH₂) - 37,7 ppm (CH₂) - 39,6 ppm (CH₃) - 40,7 ppm (CH₂) - 41,5 ppm (CH) - 42,1 ppm (CH₂) - 55,1 ppm (CH₂) - 55,8
 15 ppm (CH₃) - 55,9 ppm (CH₃) - 56,2 (CH₃) ppm - 56,3 ppm (CH₃) - 60,9 ppm (CH₂) - 106,7 ppm (CH) - 107,4 ppm (CH) - 112,7 ppm (CH) - 113,7 ppm (CH) - 126,5 ppm (C q) - 128,6 ppm (C q) - 134,7 ppm (C q) - 137,6 ppm (C q) - 147,6 ppm (C q) - 147,8 ppm (C q) - 149,5 ppm (C q) - 150,1 ppm (C q) - 172,3 ppm (C q) - 178,2 ppm (C q).

Preparación C:

20 **3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}amino)-2-oxoetil]-4,5-dimetoxifenil}acético (500 mg, 1 mmol) en una mezcla tolueno/diclorometano (15 ml, 66/33) a 60°C se introduce cloruro de tionilo (1,68 mmol, 1,68 eq.). Después de tres horas y media de contacto se añaden 0,5 mmol de cloruro de tionilo en solución en 5 ml de diclorometano (0,5 eq.). Después de una hora y media de contacto, el medio de reacción se enfría a 25°C. Luego se añaden al medio una disolución acuosa de sosa 1N (10 ml) y diclorometano (10 ml). Las dos fases se separan, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y después se seca. Se obtienen 0,38 g de un aceite rojo oscuro. El producto se puede purificar por cromatografía flash en columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95/5). *Rendimiento: 48%***

En una suspensión de ácido {2-[2-({3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}amino)-2-oxoetil]-4,5-dimetoxifenil}acético (500 mg, 1 mmol) en una mezcla tolueno/diclorometano (15 ml, 66/33) a 60°C se introduce cloruro de tionilo (1,68 mmol, 1,68 eq.). Después de tres horas y media de contacto se añaden 0,5 mmol de cloruro de tionilo en solución en 5 ml de diclorometano (0,5 eq.). Después de una hora y media de contacto, el medio de reacción se enfría a 25°C. Luego se añaden al medio una disolución acuosa de sosa 1N (10 ml) y diclorometano (10 ml). Las dos fases se separan, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y después se seca. Se obtienen 0,38 g de
 25 un aceite rojo oscuro. El producto se puede purificar por cromatografía flash en columna de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95/5). *Rendimiento: 48%*

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,59 ppm (2H, m) - 1,61 ppm (2H, m) - 2,16 ppm (3H, m) - 2,39 ppm (1H, m) - 2,60 ppm (3H, m) - 3,13 ppm (1H, m) - 3,22 ppm (2H, m) - 3,28 ppm (1H, m) - 3,36 ppm (1H, m) - 3,66 ppm (3H, s) - 3,67 ppm (3H, s) - 3,68 ppm (3H, s) - 3,69 ppm

(3H, s) - 3,71 ppm (2H, m) - 6,64 ppm (1H, d) - 6,68 ppm (1H, d) - 6,71 ppm (1H, s)-6,81 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 26,24 ppm (CH₂) - 27,55 ppm (CH₂) - 36,38 ppm (CH₂) - 39,16 ppm (CH₂) - 41,54 ppm (CH₂) - 41,58 ppm (CH) - 42,90 ppm (CH₃) - 56,54 ppm (CH₂) - 56,56 ppm (CH₃) - 56,70 ppm (CH₃) - 56,98 ppm (CH₃) - 57,03 ppm (CH₃) - 63,15 ppm (CH₂) - 108,63 ppm (CH) - 109,30 ppm (CH) - 115,34 ppm (CH) - 115,73 ppm (CH) - 127,08 ppm (Cq) - 128,15 ppm (Cq) - 136,66 ppm (Cq) - 140,30 ppm (Cq) - 149,60 ppm (Cq) - 149,76 ppm (Cq) - 150,99 ppm (Cq) - 151,57 ppm (Cq) - 173,35 ppm (Cq) - 173,95 ppm (Cq).

10 Preparación D:

7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibencil)-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-diona

En un matraz de tres bocas de 100 ml se introducen 3 g de 7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-diona (12,8 mmol), 2 g de cloruro de 4-metoxibencilo (12,8 mmol, 1 eq.), 2,64 g de K₂CO₃ (19,1 mmol, 1,5 eq.), 1,06 g de KI (6,4 mmol, 0,5 eq.) y 30 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se calienta a 80°C durante tres horas y media. Luego se añade en tres veces 1 g de cloruro de 4-metoxibencilo y el medio de reacción se mantiene a 80°C durante 24 horas. Después de volver a temperatura ambiente se añaden 30 ml de agua y 30 ml de diclorometano. Después de extraer y secar la fase orgánica, el aceite rojo oscuro obtenido se purifica por cromatografía flash en columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 99/1) para obtener el producto indicado en el título. *Rendimiento:* 52%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3,73 ppm (3H, s) - 3,85 ppm (6H, s) - 4,01 ppm (4H, s) - 4,85 ppm (2H, s) - 6,77 ppm (4H, m) - 7,20 ppm (2H, d).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 44,71 ppm (2 CH₂) - 45,08 ppm (CH₂) - 55,18 ppm (CH₃) - 56,11 ppm (2 CH₃) - 111,80 ppm (2 CH) - 113,60 ppm (2 CH) - 123,64 ppm (2 Cq) - 129,69 ppm (Cq) - 130,01 ppm (2 CH) - 148,75 ppm (2 Cq) - 158,75 ppm (Cq) - 170,82 ppm (2 Cq).

Ejemplo 1:

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-benzazepin-2-ona

Una solución de 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-diona (0,47 g, 0,97 mmol) en THF (10 ml) se enfría a -78°C. A continuación se añade lentamente Li-BH(Et)₃ (1,3 g,

1,46 mmol, 1,5 eq., en solución 1M en THF) al medio de reacción. Después de 1 h a -78°C se añaden 15 ml de HCl al medio. El medio de reacción vuelve lentamente a temperatura ambiente y se mantiene así durante 18 horas. El producto se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y luego se
 5 evapora. Después de purificación por cromatografía flash en columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9/1), se obtienen 180 mg del producto esperado. *Rendimiento: 34%*

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz): 1,72 ppm (2H, m) - 2,27 ppm (3H, s) - 2,33 ppm (2H, t) - 2,50 ppm (1H, dd) - 2,65 ppm (1H, m) - 2,67 ppm (1H, dd) - 3,21 ppm (1H, dd) - 3,44 ppm (2H, s) - 3,47 ppm (1H, m) - 3,61 ppm (2H, m) - 3,85 ppm (3H, s) - 3,86 ppm (6H, s) - 3,90 ppm
 10 (3H, s) - 6,23 ppm (1H, d) - 6,32 ppm (1H, d) - 6,70 ppm (1H, s) - 6,71 ppm (2H, s) - 6,79 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃ 100 MHz): 26,3 ppm (CH₂) - 35,1 ppm (CH₂) - 40,7 ppm (CH) - 42,4 ppm (CH₃) - 43,3 ppm (CH₂) - 46,2 ppm (CH₂) - 54,7 ppm (CH₂) - 55,9 ppm (CH₃) - 56,2 ppm
 15 (CH₃) - 56,3 ppm (CH₃) - 61,9 ppm (CH₃) - 106,7 ppm (CH) - 107,4 ppm (CH) - 109,4 ppm (CH) - 111,2 ppm (CH) - 117,0 ppm (CH) - 124,8 ppm (C q) - 126,4 ppm (C q) - 128,7 ppm (CH) - 135,0 ppm (C q) - 139,1 ppm (C q) - 148,0 ppm (C q) - 149,3 ppm (C q) - 149,7 ppm (C q) - 149,8 ppm (C q) - 167,6 ppm (C q).

Ejemplo 2:

20 **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-benzazepin-2-ona**

En un autoclave de 250 ml, 4 g del producto obtenido en el ejemplo 1 y 2 g de Pd(OH)₂ al 20% en carbono (contenido en agua: 50%) se añaden a una solución de etanol (90 ml) y ácido acético (10 ml). Después de 5 horas de contacto a temperatura ambiente bajo una
 25 presión de hidrógeno de 5 bar, el medio de reacción se filtra con Celite®. El residuo obtenido después de la concentración bajo presión reducida se recoge en diclorometano (100 ml), después se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El aceite obtenido después del secado de la fase orgánica con MgSO₄ y después concentración bajo presión reducida se purifica por cromatografía sobre sílice
 30 (diclorometano/ etanol/NH₄OH 28%: 95/5/0,5), y obteniéndose 2,6 g del producto indicado en el título en forma de un aceite. *Rendimiento: 74%*

IR (puro): σ = 2788, 1646, 1519-1461, 1245-1105 cm⁻¹.

Ejemplo 3:

7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona

A una solución de 7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibencil)-1H-3-benzazepin-2,4(3H,5H)-diona (300 mg, 0,84 mmol) en THF (4,5 ml) a -78°C se le añade 1 g de LiBH(Et)₃ (1,12 mmol, 1,33 eq., solución 1M en THF). El medio de reacción se mantiene bajo agitación a esta temperatura durante una hora y media y después se hidroliza con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 ml). Después de un retorno lento a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de agua y 5 ml de diclorometano. La fase acuosa se extrae con 10 ml de diclorometano y la fase orgánica se seca. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía flash en columna de sílice (diclorometano/metanol 98/2) para obtener el producto indicado en el título. *Rendimiento: 63%*

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3,48 ppm (2H, s) - 3,75 ppm (3H, s) - 3,85 ppm (3H, s) - 3,89 ppm (3H, s) - 4,67 ppm (2H, s) - 6,18 ppm (1H, d) - 6,29 ppm (1H, d) - 6,68 ppm (1H, s) - 6,79 ppm (1H, s) - 6,80 ppm (2H, d) - 7,05 ppm (2H, d).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 43,20 ppm (CH₂) - 50,18 ppm (CH₂) - 55,22 ppm (CH₃) - 55,94 ppm (2 CH₃) - 109,42 ppm (CH) - 111,19 ppm (CH) - 113,94 ppm (2CH) - 117,30 ppm (CH) - 124,63 ppm (Cq) - 126,41 ppm (Cq) - 127,86 ppm (1CH) - 128,65 ppm (Cq) - 128,96 ppm (2CH) - 147,95 ppm (Cq) - 149,82 ppm (Cq) - 158,92 ppm (Cq) - 167,90 ppm (Cq).

Ejemplo 4:

7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona

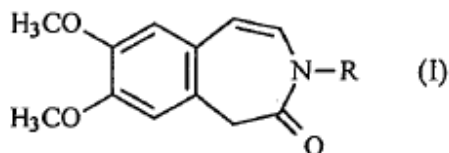
20 640 mg (1,89 mmol) de 7,8-dimetoxi-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona se calientan a reflujo en 4 ml de ácido trifluoroacético. Después de 8 horas de contacto se añaden 8 ml de agua desmineralizada y el medio de reacción se filtra. El precipitado obtenido se lava sucesivamente con 4 ml de agua desmineralizada y después 2 veces con 4 ml de metanol, para obtener después de secado 401 mg de un polvo verde correspondiente al producto indicado en el título. *Rendimiento: 97%; PF: 236°C*

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3,42 ppm (2H, s) - 3,86 ppm (3H, s) - 3,88 ppm (3H, s) - 6,17 ppm (1H, m) - 6,29 ppm (1H, d) - 6,70 ppm (1H, s) - 6,75 ppm (1H, s) - 7,68 ppm (NH).

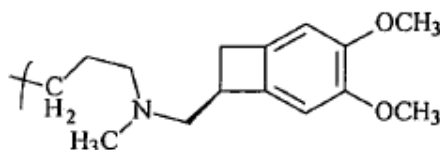
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 42,65 ppm (CH₂) - 55,97 ppm (2 CH₃) - 109,78 ppm (CH) - 111,48 ppm (CH) - 116,89 ppm (CH) - 122,69 ppm (CH) - 123,56 ppm (Cq) - 126,77 ppm (Cq) - 148,11 ppm (Cq) - 149,87 ppm (Cq) - 170,18 ppm (Cq).

REIVINDICACIONES

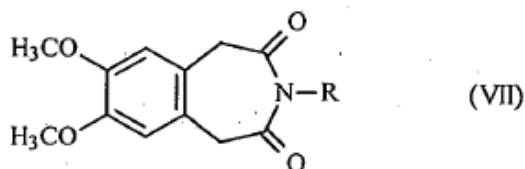
1. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):



donde que R representa un grupo *para*-metoxibencilo (PMB) o el siguiente grupo:



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII):



donde R tiene el significado anteriormente definido,

se somete a una reacción de reducción,

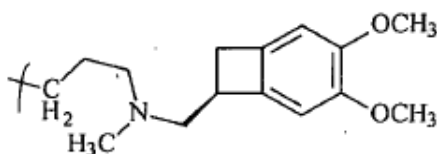
en presencia de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$,

en un disolvente orgánico,

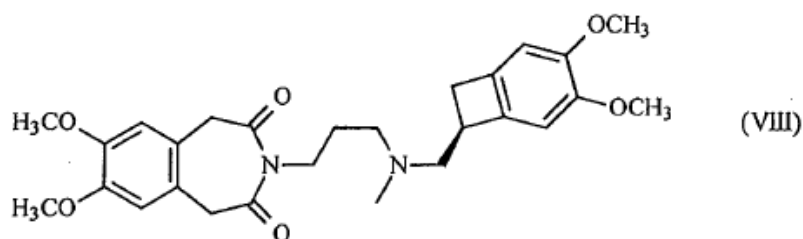
para obtener el compuesto de fórmula (I).

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de $\text{LiBH}(\text{Et})_3$ utilizada para llevar a cabo la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) oscila entre 1 y 3 equivalentes.
3. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para llevar a cabo la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (Me-THF), diclorometano, tolueno o diisopropil éter.
4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para llevar a cabo la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) es tetrahidrofurano.

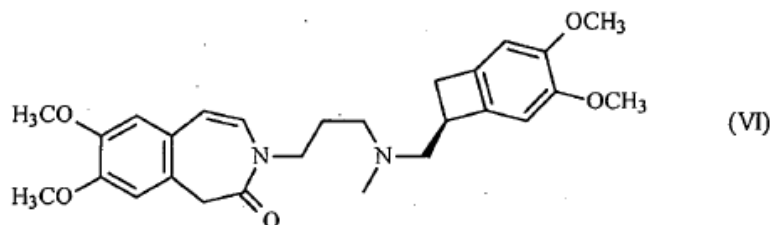
5. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción de reducción del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo a una temperatura entre -100°C y 20°C.
6. Procedimiento de síntesis de ivabradina, de fórmula (II), según la reivindicación 1, donde R representa el siguiente grupo:



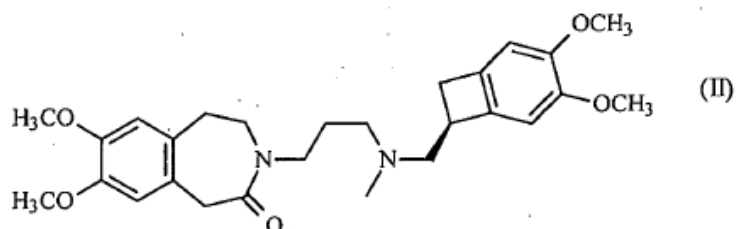
caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



- 10 se somete a una reacción de reducción según la reivindicación 1, para obtener el compuesto de fórmula (VI), caso particular de los compuestos de fórmula (I):

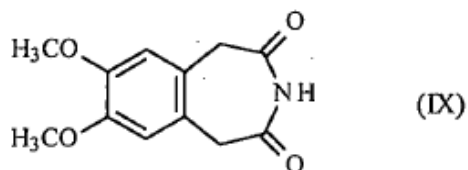


- 15 después el compuesto de fórmula (VI) se somete a hidrogenación catalítica para obtener la ivabradina, de fórmula (II):

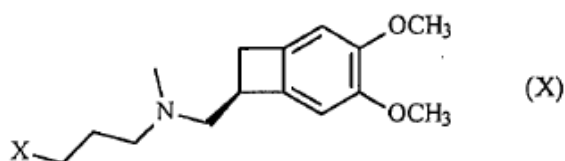


- 20 que se puede transformar en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico,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

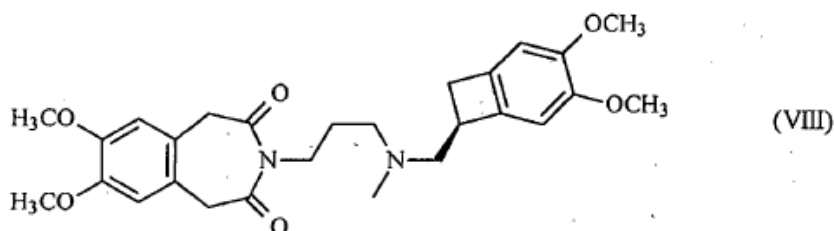
7. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (IX):



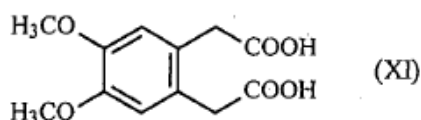
que se somete a reacción con el compuesto de fórmula (X):



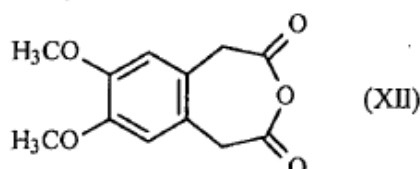
donde X representa un átomo de halógeno, un grupo mesilato o un grupo tosilato,
 en presencia de una base,
 en un disolvente orgánico,
 para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



8. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (XI):

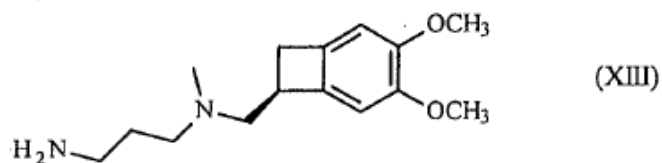


que se transforma en el compuesto de fórmula (XII)

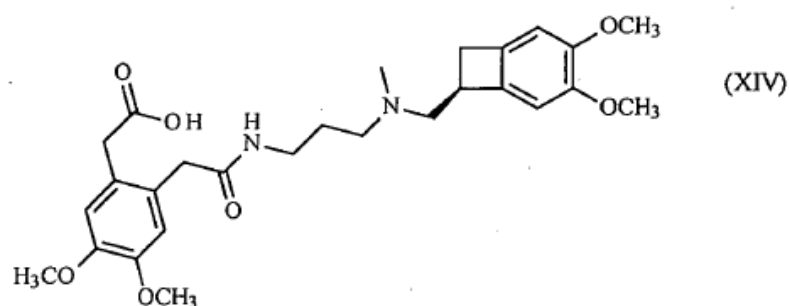


en presencia de un agente de acoplamiento,
 en un disolvente orgánico,

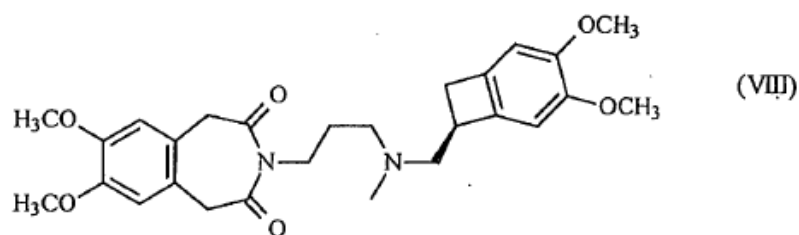
a continuación dicho compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XIII):



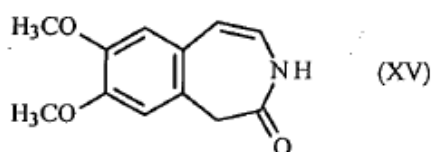
en presencia de una base,
en un disolvente orgánico,
para obtener el compuesto de fórmula (XIV):



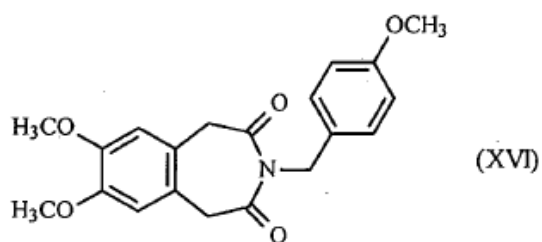
que se somete a una reacción de ciclación en presencia de un agente de
acoplamiento,
en un disolvente orgánico,
para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



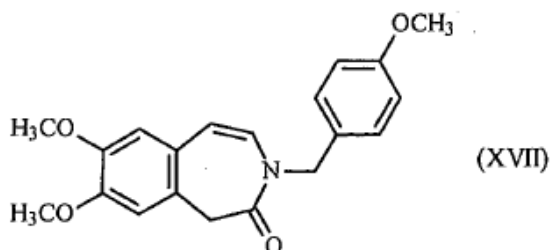
9. Procedimiento según la reivindicación 1, donde R representa un grupo *para*-metoxibencilo, para la preparación del compuesto de fórmula (XV):



caracterizado porque el compuesto de fórmula (XVI), caso particular de los compuestos de fórmula (VII):



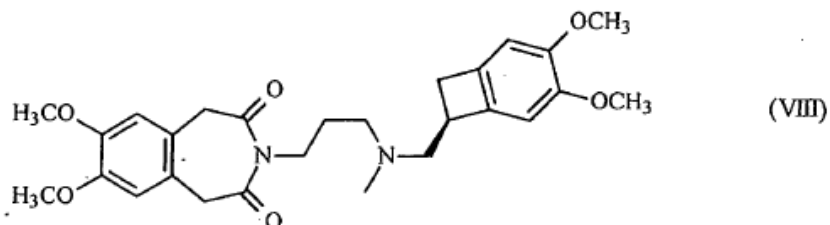
se somete a una reacción de reducción según la reivindicación 1, para obtener el compuesto de fórmula (XVII), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



5

y después el compuesto de fórmula (XVII) se desprotege para obtener el compuesto de fórmula (XV).

10. Compuesto de fórmula (VIII):



10 11. Compuesto de fórmula (XIV):

