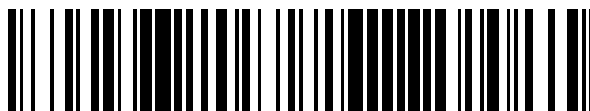


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 057**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

C07C 215/08 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

C07C 255/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2013** **E 13161193 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2644597**

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

30 Prioridad:

27.03.2012 FR 1252728

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

27.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LE FLOHIC, ALEXANDRE y
GRANDJEAN, MATHIEU

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

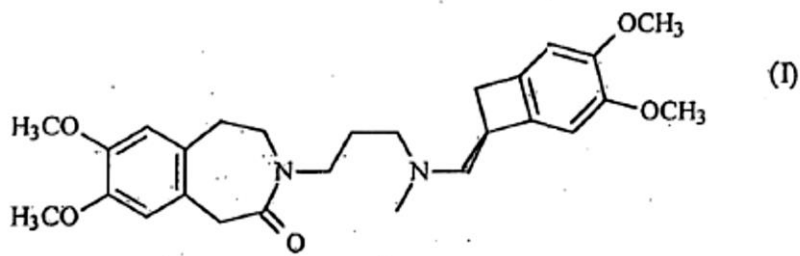
ES 2 568 057 T3

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 a un ácido farmacéuticamente aceptable

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



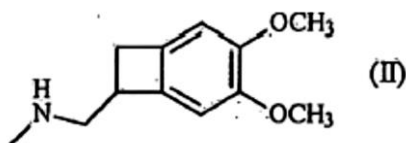
o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino] propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona,

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

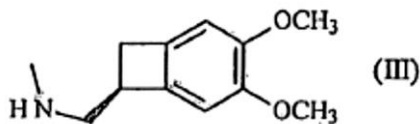
- 10 La ivabradina y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención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

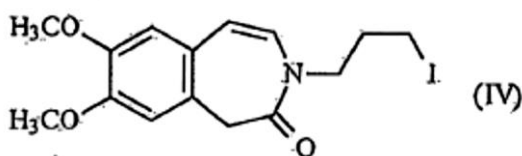
Dicha patente describe la síntesis de clorhidrato de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (II):



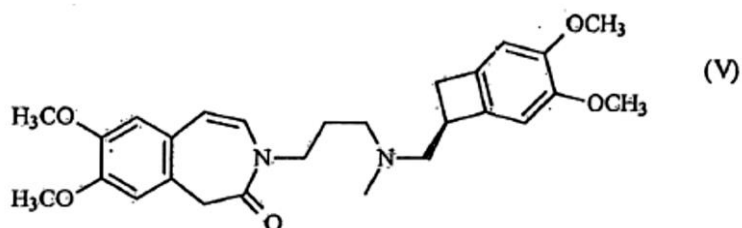
- 20 que se desdobla para obtener el compuesto de fórmula (III):



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



para obtener el compuesto de fórmula (V):



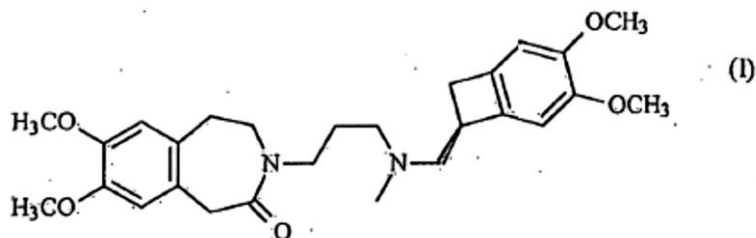
cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina, que después se transforma en su clorhidrato.

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

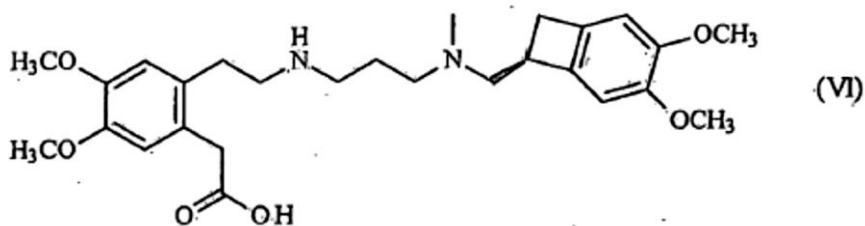
- 5 La solicitud WO 2008/065 681 describe una vía alternativa de síntesis de ivabradina basada en una reacción de alquilación entre 3-cloro-*N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}-*N*-metilpropano-1-amina y 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, sin indicar ningún rendimiento.

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 buen rendimiento.

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



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI):



se somete a una reacción de lactamización, en presencia de un agente de acoplamiento y una base,

- 15 en un disolvente orgánico,

para obtener la ivabradina de fórmula (I), que se puede transformar 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.

- 20 Entre los agentes de acoplamiento que pueden emplearse para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) 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-(metilsulfonyl)-1*H*-benzotriazol.

El agente de acoplamiento utilizado preferentemente para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) es cloruro de tionilo.

La cantidad de cloruro de tionilo utilizada preferentemente para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) oscila entre 1 y 5 equivalentes.

- 5 Entre las bases que pueden utilizarse para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se pueden mencionar, de forma no limitativa, trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

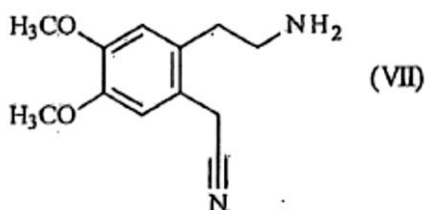
La base utilizada preferentemente para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) es trietilamina.

- 10 Entre los disolventes orgánicos que pueden emplearse para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se pueden mencionar, de forma no limitativa, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona y tolueno.

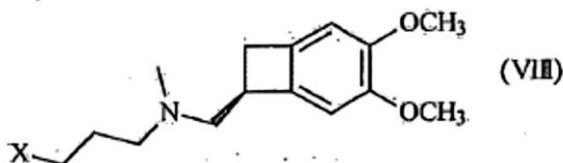
El disolvente orgánico utilizado preferentemente para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) es diclorometano.

- 15 La reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0°C y 40°C.

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de síntesis de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (VI), caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (VI) se prepara a partir del compuesto de fórmula (VII):



- 20 que se somete a reacción con el compuesto de fórmula (VIII):

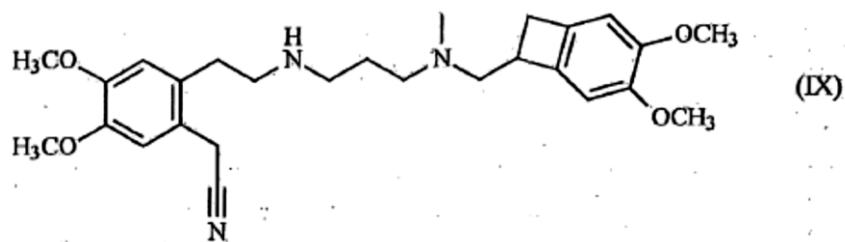


donde X representa un átomo halógeno, un grupo mesilato o un grupo tosilato,

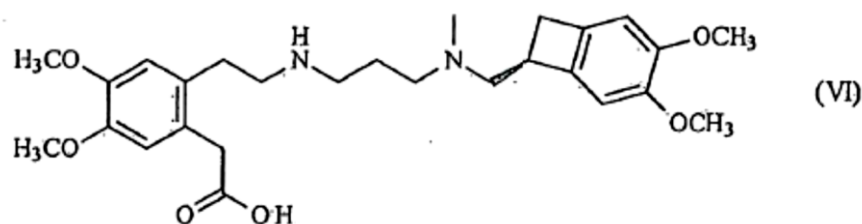
en presencia de una base,

en un disolvente orgánico,

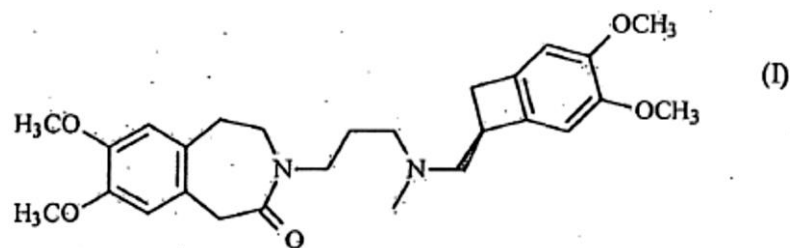
- 25 para obtener el compuesto de fórmula (IX):



que se hidroliza en el compuesto de fórmula (VI) por la acción de una base en una mezcla de disolvente orgánico y agua:



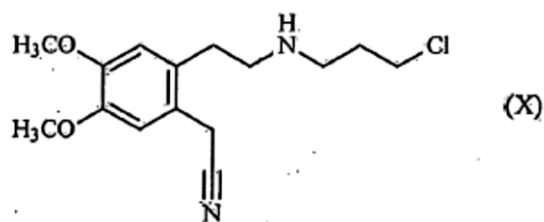
5 el cual se transforma en ivabradina, de fórmula (I):



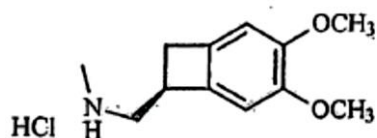
de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba.

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

10 fórmula (X):



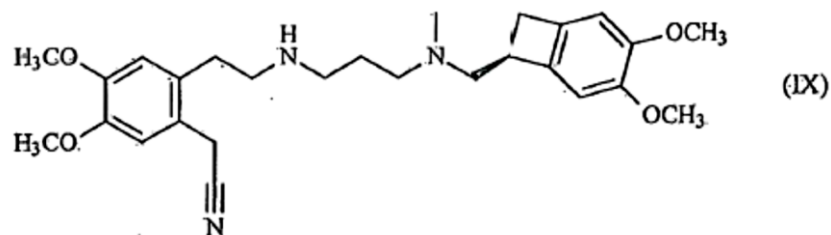
que se somete a reacción con el clorhidrato de fórmula (III):



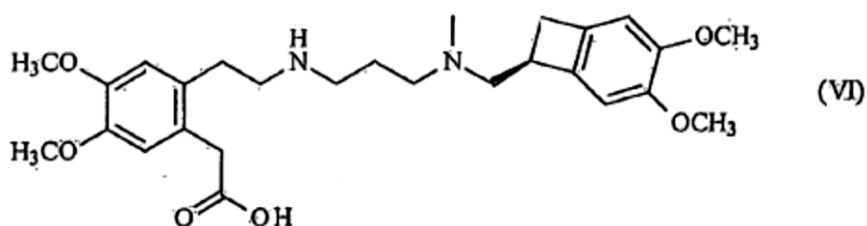
en presencia de una base,

15 en un disolvente orgánico,

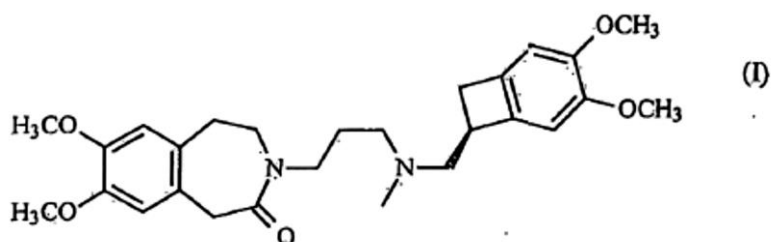
para obtener el compuesto de fórmula (IX):



que se hidroliza en el compuesto de fórmula (VI) por la acción de una base en una mezcla de disolvente orgánico y agua:



- 5 el cual se transforma en la ivabradina, de fórmula (I):



de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba.

- 10 Entre las bases que pueden emplearse para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) 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 como trietilamina, diisopropilamina y piridina.

- 15 La base utilizada preferentemente para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) es trietilamina.

- 20 Entre los disolventes orgánicos que pueden emplearse para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) se pueden mencionar, de forma no limitativa, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona (MEK), dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

El disolvente orgánico utilizado preferentemente para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) es acetonitrilo.

La reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 20°C y 100°C.

- 5 Entre las bases que pueden utilizarse para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) se pueden mencionar, de forma no limitativa, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de bario.

La base utilizada preferentemente para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) es hidróxido de sodio.

- 10 El disolvente orgánico utilizado preferentemente para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) es un disolvente alcohólico.

Entre los disolventes alcohólicos que pueden emplearse para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) se pueden mencionar, de forma no limitativa, metanol, etanol, isopropanol y butanol.

- 15 El disolvente alcohólico utilizado preferentemente para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (V) es etanol.

La hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 0°C y 110°C.

- 20 Los compuestos de fórmulas (VI), (IX) y (X), así como el 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol, el oxalato de *N*-[2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil]-β-alaninato de etilo y el (2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo 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 por esta razón son parte integrante de la presente invención.

Lista de abreviaturas utilizadas:

- 25 DMF: dimetilformamida
DMSO: sulfóxido de dimetilo
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
PF: punto de fusión
THF: tetrahidrofurano
- 30 Los espectros de 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).
- Para calificar los picos se utilizan las siguientes abreviaturas: singlete (s), doblete (d), doblete de dobletes (dd), triplete (t), cuádruplete (q), multiplete (m).
- 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Preparación A:

***N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida**

- A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanoamina (50 g, 276 mmol) en 350 ml de acetato de etilo agitado a temperatura ambiente se añade gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (46,1 ml, 330 mmol) en 40 ml de acetato de etilo. Después de 1 hora de contacto a temperatura ambiente, el medio se hidroliza con 100 ml de agua. La fase orgánica se lava con una mezcla agua/trietilamina (100 ml/38,5 ml), 100 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl y después se seca sobre MgSO₄ y se deseca, para obtener 65,8 g de un sólido beige correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 86%

PF: 93°C

- RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 2,86 ppm (2H, t) - 3,62 ppm (2H, q) - 3,89 ppm (6H, s) - 6,52 ppm (NH) - 6,71 ppm y 6,84 ppm (3H, m).
 RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 34,4 ppm (CH₂) - 41,3 ppm (CH₂) - 55,8 ppm (2CH₃) -111,6 ppm y 111,8 ppm (2CH) - 115,8 ppm (CF₃, q, ¹J(¹⁹F-¹³C) = 288 Hz) - 120,7 ppm (1CH) - 130,0 ppm, 147,9 ppm y 149,1 ppm (3 Cq) - 157,5 ppm (C=O, ²J(¹⁹F-¹³C) = 37 Hz).

Preparación B:

- 15 ***N*-{2-[2-(clorometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-2,2,2-trifluoroacetamida**

- En un matraz de tres bocas se mezclan *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (35 g, 126 mmol), formaldehído acuoso al 37% (776 ml, 1,014 mol) en 120 ml de diclorometano a 0°C. A esta mezcla bifásica se añaden lentamente, a 0°C, 345 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 37% y se calienta a 40°C. Después de 3 horas de contacto, el medio se hidroliza con 250 ml de agua y la fase acuosa se lava con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre MgSO₄ y se desecan bajo vacío para obtener un merengue beige (38,2 g). El producto obtenido se recrystaliza en tolueno para obtener 31,5 g de un polvo blanco correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 77%

PF: 140°C

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 2,89 ppm (2H, t) - 3,58 ppm (2H, q) - 3,79 ppm (3H, s) - 3,81 ppm (3H, s) - 4,54 ppm (2H, s) - 6,45 ppm (NH) - 6,60 ppm (1H, s) - 6,77 ppm (1H, s).
 RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 31,0 ppm (CH₂) - 40,8 ppm (CH₂) - 44,4 ppm (CH₂) - 55,9 ppm (CH₃) - 56,0 ppm (CH₃) - 112,7 ppm (CH) - 113,6 ppm (CH) - 115,8 ppm (CF₃, q, ¹J(¹⁹F-¹³C) = 288 Hz) - 127,7 ppm, 129,1 ppm, 148,0 ppm y 150,0 ppm (4 Cq) - 157,6 ppm (C=O, ²J(¹⁹F-¹³C) = 37 Hz).

- 30 **Preparación C:**

***N*-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-2,2,2-trifluoroacetamida**

- En un matraz de tres bocas se agita a temperatura ambiente una suspensión de cianuro de sodio (9,8 g, 200 mmol) en 160 ml de DMSO. A la suspensión se añade gota a gota una solución de *N*-{2-[2-(clorometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-2,2,2-trifluoroacetamida (26 g, 79,8 mmol) en 80 ml de DMSO. Después de 1h30 de contacto a temperatura ambiente, el medio se hidroliza con 300 ml de agua y el medio se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa al 10% de NaOAc (150 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (4 x 150 ml), después se secan sobre MgSO₄ y se desecan bajo vacío. El producto obtenido se recrystaliza en tolueno (66 ml) para obtener 12,8 g de un polvo blanco correspondiente al producto indicado en el título.

- 40 Rendimiento: 51%

PF: 131°C

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): 2,78 ppm (2H, t) - 3,38 ppm (2H, q) - 3,73 ppm (6H, s) - 3,91 ppm (2H, s) - 6,80 ppm (1H, s) - 6,95 ppm (1H, s) - 9,52 ppm (NH, t).

RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): 19,8 ppm (CH₂) - 31,0 ppm (CH₂) - 39,6 ppm (CH₂) - 55,4 ppm (CH₃) - 55,5 ppm (CH₃) - 113,1 ppm (CH) - 113,7 ppm (CH) - 115,9 ppm (CF₃, q, ¹J(¹⁹F-¹³C)=288 Hz) - 119,3 ppm, 121,2 ppm, 129,0 ppm, 147,5 ppm y 148,2 ppm (5 Cq) - 156,2 ppm (C=O, ²J(¹⁹F-¹³C) = 36 Hz).

Preparación D:

5 [2-(2-aminoetil)-4,5-dimetoxifenil]acetonitrilo

Una mezcla de *N*-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-2,2,2-trifluoroacetamida (20,5 g, 64,8 mmol), etanol (160 ml), carbonato de potasio (13,2 g, 97,2 mmol) y agua (40 ml) se calienta a 50°C. Después de 1h30 de contacto, el medio se extrae añadiendo 200 ml de diclorometano y 100 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrae con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secan mediante MgSO₄ y se desecan bajo vacío, para obtener 10 g de un aceite amarillo correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 70%

PF: 78°C

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): 2,61 ppm (2H, m) - 2,72 ppm (2H, m) - 3,40 a 3,00 (NH₂ + HDO) - 3,72 ppm (3H, s) - 3,73 ppm (3H, s) - 3,90 ppm (2H, s) - 6,81 ppm (1H, s) - 6,92 ppm (1H, s)

RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): 20,0 ppm (CH₂) - 35,9 ppm (CH₂) - 42,9 ppm (CH₂) - 55,5 ppm (CH₃) - 55,6 ppm (CH₃) - 113,0 ppm (CH) - 113,7 ppm (CH) - 119,6 ppm, 121,0 ppm, 131,0 ppm, 147,1 ppm y 148,3 ppm (5 Cq).

Preparación E:

20 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol

Una mezcla de clorhidrato de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-*N*-metilmetanoamina (20 g, 82 mmol), trietilamina (34,2 ml, 246 mmol) y 3-bromo-1-propanol (14,8 g, 107 mmol) en 100 ml THF se calienta a 50°C con un 5% de DMF. Después de 24 horas de contacto, el medio se hidroliza con 80 ml de agua y se extrae con 80 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (5 x 60 ml), se seca sobre MgSO₄ y se deseca, para obtener 23,7 g de un aceite amarillo correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 96%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,66 ppm (2H, m) - 2,31 ppm (3H, s) - 2,50 a 2,70 ppm (5H, m) - 3,21 ppm (1H, dd) - 3,54 ppm (1H, m) - 3,77 ppm (6H, s y 2H, m) - 6,62 ppm (1H, s) - 6,69 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 27,7 ppm (CH₂) - 34,8 ppm (CH₂) - 40,4 ppm (CH) - 42,3 ppm (CH₃) - 56,2 ppm (CH₃) - 56,3 ppm (CH₃) - 59,1 ppm (CH₂) - 62,8 ppm (CH₂) - 64,9 ppm (CH₂) - 106,7 ppm (CH) - 107,4 ppm (CH) - 134,8 ppm, 138,5 ppm, 140,4 ppm, y 149,9 ppm (4 Cq).

Preparación F:

3-cloro-*N*-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-*N*-metil-1-propanoamina

A una mezcla de 3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-1-propanol (20,8 g, 78,4 mmol) y trietilamina (11 ml, 78,9 mmol) en 200 ml de diclorometano se añaden a temperatura ambiente 8,65 ml de cloruro de tionilo (157 mmol). Después de 3 horas de contacto a 40°C, el medio se hidroliza con 150 ml de agua y 30 ml de una disolución acuosa 1N de NaOH. La fase acuosa se ajusta a un pH 10 con ayuda de una disolución acuosa 10N de NaOH y se extrae con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (100 ml), se secan sobre MgSO₄ y se desecan bajo vacío para obtener 19,8 g de un aceite marrón correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 89%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,90 ppm (2H, m) - 2,28 ppm (3H, s) - 2,65 ppm (3H, m) - 2,68 ppm (2H, m) - 3,19 ppm (1H, dd) - 3,54 ppm (1H, m) - 3,56 ppm (2H, t) - 3,78 ppm (6H, s) - 6,62 ppm (1H, s) - 6,66 ppm (1H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 30,2 ppm (CH₂) - 35,0 ppm (CH₂) - 40,6 ppm (CH) - 42,6 ppm (CH₃) - 43,1 ppm (CH₂) - 54,8 ppm (CH₂) - 56,2 ppm (CH₃) - 56,3 (CH₃) - 62,0 ppm (CH₂) - 106,8 ppm (CH) - 107,4 ppm (CH) -

5 135,0 ppm, 135,0 ppm, 149,3 ppm y 149,9 ppm (4 Cq).

Preparación G:

Oxalato de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-1-propanoamina

A una solución de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metil-1-propanoamina (19,8 g, 69,8 mmol) en 60 ml de acetato de etilo, calentada a reflujo, se añade una solución de ácido oxálico (6,91 g, 76,7 mmol) en 60 ml de etanol. El medio precipita durante el contacto a reflujo. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se filtra y se lava con 20 ml de etanol para obtener 17,35 g de un polvo marrón correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 67%

PF: 154°C

15 *RMN ¹H (DMSO, 400 MHz):* 2,14 ppm (2H, m) - 2,75 ppm (3H, s) - 2,88 ppm (1H, dd) - 3,12 ppm (2H, m) - 3,16 ppm (1H, dd) - 3,28 ppm (1H, dd) - 3,41 ppm (1H, dd) - 3,69 a 3,75 ppm (9H, m) - 6,79 ppm (1H, s) - 6,86 ppm (1H, s) - 9,21 ppm (20H).

RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): 26,8 ppm (CH₂) - 35,0 ppm (CH₂) - 37,5 ppm (CH) - 40,1 ppm (CH₂) - 42,6 ppm (CH₂) - 53,1 ppm (CH₂) - 55,8 ppm (CH₃) - 55,9 ppm (CH₃) - 58,6 ppm (CH₂) - 107,6 ppm (CH) - 108,0 ppm (CH) - 134,2 ppm, 135,7 ppm, 149,3 ppm y 150,2 ppm (4 Cq) - 164,4 ppm (C=O).

Preparación H:

Oxalato de N-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninato de etilo

Una mezcla de [2-(2-aminoetil)-4,5-dimetoxifenil]acetonitrilo (6,5 g, 29,5 mmol) y acrilato de etilo (3,9 ml, 36 mmol, 1,2 eq.) en 120 ml de etanol se agita 20 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se deseca bajo vacío y después el producto de reacción bruto se recoge en una mezcla de acetato de etilo (133 ml) y etanol (13 ml) y se calienta a reflujo en presencia de ácido oxálico (2,52 g, 28 mmol, 0,95 eq.). El medio precipita durante el contacto a reflujo. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se filtra y se lava con 19 ml de acetato de etilo para obtener un polvo blanco (9 g) correspondiente al producto indicado en el título.

30 Rendimiento: 74%

PF: 218°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,19 ppm (3H, t) - 2,74 ppm (2H, t) - 2,88 ppm (2H, m) - 3,06 ppm (2H, m) - 3,17 ppm (2H, t) - 3,74 ppm (3H, s) - 3,75 ppm (3H, s) - 3,93 ppm (2H, s) - 4,09 ppm (2H, cuádruplete) - 6,88 ppm (1H, s) - 6,97 ppm (1H, s).

35 *RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz):* 14,00 ppm (CH₃) - 19,86 ppm (CH₂) - 28,28 ppm (CH₂) - 30,39 ppm (CH₂) - 42,25 ppm (CH₂) - 47,19 ppm (CH₂) - 55,60 ppm (CH₃) - 55,62 ppm (CH₃) - 60,53 ppm (CH₂) - 113,13 ppm (CH) - 113,74 ppm (CH) - 119,36 ppm (Cq) - 121,40 ppm (Cq) - 127,70 ppm (Cq) - 147,73 ppm (Cq) - 148,42 ppm (Cq) - 164,65 ppm (Cq) - 170,29 ppm (Cq).

Preparación I:

40 (2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo

A una suspensión de 10,8 g de NaBH₄ (284 mmol, 11 eq.) en 110 ml de THF se añade en varias veces oxalato de N-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninato de etilo (10,6 g, 25,9 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se vierten gota a gota 23,1 ml de metanol (570

- mmol, 22 eq.). El medio se calienta durante 16 h a 60°C y después se hidroliza con 100 ml de ácido clorhídrico 5N. A continuación, se añaden 100 ml de diclorometano y 200 ml de agua desmineralizada. Después de decantación se añaden 50 ml de sosa 10N (pH > 10) sobre fase acuosa y se extrae con 3 x 70 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 2 x 75 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl luego se secan sobre MgSO₄. Después de desecación bajo vacío, se obtienen 6,15 g de un aceite incoloro correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 85%

- RMN*¹*H* (CDCl₃, 400 MHz): 1,54 ppm (2H, quintuplete) - 2,59 ppm (2H, t) - 2,66 ppm (4H, m) - 3,44 ppm (2H, t) - 3,72 ppm (3H, s) - 3,73 ppm (3H, s) - 3,88 ppm (2H, s) - 6,82 ppm (1H, s) - 6,91 ppm (1H, s).
- 10 *RMN*¹³*C* (CDCl₃, 100 MHz): 19,96 ppm (CH₂) - 32,44 ppm (CH₂) - 32,69 ppm (CH₂) - 46,73 ppm (CH₂) - 50,58 ppm (CH₂) - 55,51 ppm (CH₃) - 55,59 ppm (CH₃) - 59,62 ppm (CH₂) - 112,98 ppm (CH) - 113,65 ppm (CH) - 119,54 ppm (Cq) - 120,92 ppm (Cq) - 131,27 ppm (Cq) - 147,03 ppm (Cq) - 148,23 ppm (Cq).

Preparación J:

(2-{2-[(3-cloropropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo

- 15 Sobre una mezcla de 2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo (1,7 g, 6,1 mmol) y trietilamina (2,5 ml, 18,3 mmol, 3 eq.) en 16 ml de diclorometano se vierte gota a gota una solución formada por 885 ml de cloruro de tionilo (12,2 mmol, 2 eq.) y 1 ml de diclorometano. El medio se calienta durante 2 horas a 40°C y después, tras volver a temperatura ambiente, se hidroliza con 15 ml de agua desmineralizada.
- 20 Después de agitar el medio durante una noche a temperatura ambiente, se añaden 3 ml de una disolución acuosa de sosa 10N (pH > 10). Después de decantación, la fase orgánica se recoge y se conserva. La fase acuosa se extrae con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con 25 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl y luego se secan sobre MgSO₄. Después de desecación bajo vacío se obtienen 1,5 g de un aceite marrón correspondiente al producto indicado en el título.

Rendimiento: 83%

- 25 *RMN*¹*H* (CDCl₃, 400 MHz): 1,91 ppm (2H, quintuplete) - 2,75 ppm (2H, m) - 2,77 ppm (2H, m) - 2,83 ppm (2H, m) - 3,59 ppm (2H, t) - 3,71 ppm (2H, s) - 3,86 ppm (3H, s) - 3,87 ppm (3H, s) - 6,71 ppm (1H, s) - 5,84 ppm (1H, s).
- 30 *RMN*¹³*C* (CDCl₃, 100 MHz): 21,11 ppm (CH₂) - 32,73 ppm (CH₂) - 33,16 ppm (CH₂) - 43,04 ppm (CH₂) - 46,88 ppm (CH₂) - 50,45 ppm (CH₂) - 56,03 ppm (CH₃) - 56,08 ppm (CH₃) - 112,17 ppm (CH) - 113,08 ppm (CH) - 118,20 ppm (CH) - 120,02 ppm (Cq) - 130,19 ppm (Cq) - 147,72 ppm (Cq) - 148,74 ppm (Cq).

Ejemplo 1:

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

Primera variante

- 35 Una mezcla de oxalato de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}-N-metil-1-propanoamina (15 g, 40,1 mmol) y 85 ml de una disolución acuosa 1N de NaOH en 150 ml de diclorometano se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio se decanta, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se deseca bajo vacío para obtener 11,3 g de un aceite naranja correspondiente a 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]}-N-metil-1-propanoamina.
- 40 El producto así obtenido se agita a temperatura ambiente en presencia de yoduro de potasio (1,46 g, 8,78 mmol) en 200 ml de acetonitrilo. A este medio se añaden sucesivamente trietilamina (5,6 ml, 40,2 mmol) y después [2-(2-aminoetil)-4,5-dimetoxifenil]acetonitrilo (8,82 g, 40,1 mmol) en solución en 50 ml de acetonitrilo. Después de 24 horas de contacto a 60°C, se añaden 150 ml de agua y el medio se extrae por adición de

diclorometano (150 ml). La fase orgánica se lava con 185 ml de agua y 15 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 37%. La fase acuosa se recoge, se añaden 185 ml de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y esta fase se extrae con 150 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se deseca para obtener 14,1 g de un aceite naranja correspondiente al producto indicado en el título. Rendimiento: 75%

Segunda variante

Una mezcla de (2-{2-[(3-cloropropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo (870 mg, 2,93 mmol), clorhidrato de 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanoamina (714 mg, 2,93 mmol) y trietilamina (1,25 ml, 8,97 mmol, 3 eq.) en 10 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 6 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se filtra bajo vacío. El filtrado se seca sobre MgSO_4 y se deseca bajo vacío para obtener un merengue marrón (0,9 g, 66%) correspondiente al producto indicado en el título. Rendimiento : 66%

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2,10 ppm (12H, s) - 2,45 ppm (2H, m) - 2,84 a 2,94 ppm (2H, m) - 3,10 a 3,60 ppm (10H, m) 3,80 ppm (6H, m) - 4,36 ppm (NH, s) - 6,56 ppm (1H, s) - 6,69 ppm (1H, s) - 6,78 ppm (1H, s) - 6,83 ppm (1H, s).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 21,3 ppm (CH_2) - 21,8 ppm (CH_2) - 29,0 ppm (CH_2) - 36,2 ppm (CH_2) - 37,5 ppm (CH) - 40,7 ppm (CH_3) - 45,6 ppm (CH_2) - 48,6 ppm (CH_2) - 55,1 ppm (CH_2) - 56,1 ppm (CH_3) - 56,2 ppm (CH_3) - 56,4 ppm (CH_3) - 56,6 ppm (CH_3) - 60,1 ppm (CH_2) - 107,1 ppm (CH) - 107,3 ppm (CH) - 112,7 ppm (CH) - 113,6 ppm (CH) - 119,0 ppm, 120,8 ppm, 126,7 ppm, 134,1 ppm, 134,2 ppm, 148,5 ppm, 149,2 ppm, 149,9 ppm y 150,9 ppm (9C q).

Ejemplo 2:

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

1,3 g del producto obtenido en el ejemplo 1 (2,77 mmol) y 1,11 g de pastillas de NaOH (27,7 mmol) se calientan a reflujo en 6,2 ml de etanol y 14,6 ml de agua. Después de 6 horas de reflujo, el medio de reacción se hidroliza con 10 ml de agua y luego se añaden 20 ml de diclorometano. La fase orgánica se extrae con 20 ml de agua. La fase acuosa lavada se ajusta a un pH 7 con ayuda de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 27% y luego se deseca bajo vacío. El sólido amarillo así obtenido se recoge en 40 ml de acetona a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtra bajo vacío. Los jugos de filtración se desecan bajo vacío para obtener 0,7 g de un merengue amarillo correspondiente al producto indicado en el título. Rendimiento: 52%

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2,10 ppm (2H, m) - 2,54 ppm (3H, s) - 2,70 a 3,30 ppm (12H, m) - 3,47 ppm (2H, s) - 3,55 ppm (1H, m) - 3,71 ppm (3H, s) - 3,73 ppm (3H, s) - 3,74 ppm (3H, s) - 3,75 ppm (3H, s) - 6,55 ppm (H, s) - 6,62 ppm (H, s) - 6,63 ppm (H, s) - 6,64 ppm (H, s).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 20,7 ppm (CH_2) - 28,1 ppm (CH_2) - 34,9 ppm (CH_2) - 37,0 ppm (CH) - 39,1 ppm (CH_3) - 40,1 ppm (CH_2) - 44,7 ppm (CH_2) - 48,1 ppm (CH_2) - 52,9 ppm (CH_2) - 54,8 ppm (CH_3) - 54,9 ppm (CH_3) - 55,2 ppm (CH_3) - 55,3 ppm (CH_3) - 59,1 ppm (CH_2) - 105,8 ppm (CH) - 106,2 ppm (CH) - 111,6 ppm (CH) - 112,6 ppm (CH) - 126,3 ppm, 127,0 ppm, 133,2 ppm, 134,2 ppm, 146,9 ppm, 147,2 ppm, 148,7 ppm, y 149,6 ppm (8C q) - 176,9 ppm (C=O).

Ejemplo 3:

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

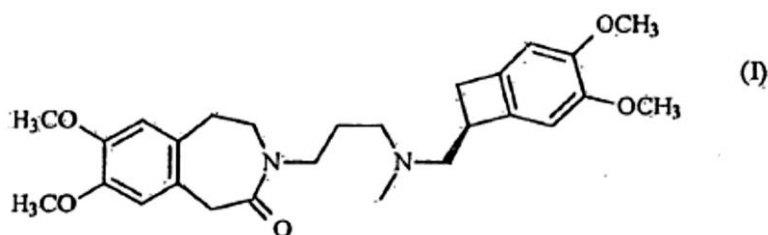
En un matraz de tres bocas se mezclan 0,7 g del producto obtenido en el ejemplo 2 (1,44 mmol) y 0,4 ml de trietilamina (2,88 mmol) en 14 ml de diclorometano. El medio se enfría a 5°C y se añaden gota a gota 0,16 ml de cloruro de tionilo (2,16 mmol). Después, el medio se agita durante 1 hora a 30°C y luego se hidroliza con 12 ml de disolución acuosa 1N de NaOH. La fase orgánica se lava sucesivamente con 10 ml de agua y después con 10 ml de disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se deseca bajo vacío para obtener 0,5 g de un aceite anaranjado correspondiente al producto indicado en el título. Rendimiento: 74%

10 *RMN*¹*H* (CDCl₃, 400 MHz): 1,78 ppm (2H, m) - 2,32 ppm (3H, s) - 2,40 a 2,80 ppm (5H, m) - 3,16 ppm (2H, t) - 3,19 ppm (1H, m) - 3,42 ppm (3H, m) - 3,55 a 3,80 ppm (16H, m) - 6,50 ppm (1H, s) - 6,52 ppm (1H, s) - 6,61 ppm (1H, s) - 6,65 ppm (1H, s).

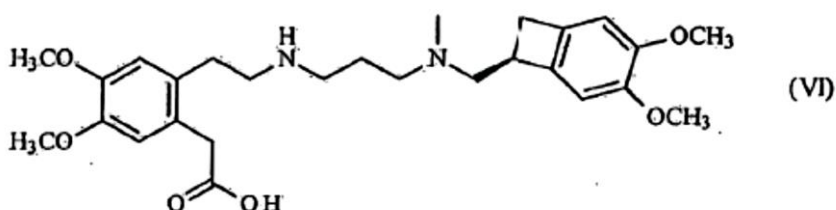
15 *RMN*¹³*C* (CDCl₃, 100 MHz): 25,0 ppm (CH₂) - 31,3 ppm (CH₂) - 34,3 ppm (CH₂) - 39,2 ppm (CH) - 41,2 ppm (CH₃) - 41,6 ppm (CH₂) - 43,9 ppm (CH₂) - 45,6 ppm (CH₂) - 54,1 ppm (CH₂) - 54,9 ppm (CH₃) - 54,9 ppm (CH₃) - 55,2 ppm (CH₃) - 55,3 ppm (CH₃) - 60,7 ppm (CH₂) - 105,8 ppm (CH) - 106,4 ppm (CH) - 112,1 ppm (CH) - 112,9 ppm (CH) - 122,4 ppm, 126,4 ppm, 126,4 ppm, 133,8 ppm, 146,1 ppm, 146,8 ppm, 148,4 ppm y 148,9 ppm (8C q) -171,2 ppm (C=O).

REIVINDICACIONES

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



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI):



5

se somete a una reacción de lactamización,

en presencia de un agente de acoplamiento y una base,

en un disolvente orgánico,

para obtener la ivabradina de fórmula (I), que se puede transformar 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, benzenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de acoplamiento utilizado para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se selecciona entre 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)-1H-benzotriazol.

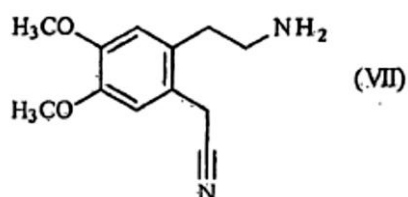
3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente de acoplamiento utilizado para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) es cloruro de tionilo.

4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 3, caracterizado porque la cantidad de cloruro de tionilo utilizada para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) oscila entre 1 y 5 equivalentes.

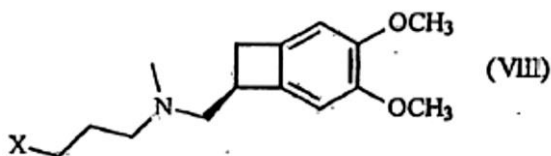
5. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la base utilizada para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se selecciona entre trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 5, caracterizado porque la base utilizada para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) es trietilamina.

7. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se selecciona entre diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona y tolueno.
8. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 7, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) es diclorometano.
9. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción de lactamización del compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 40°C.
10. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se prepara a partir del compuesto de fórmula (VII):



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

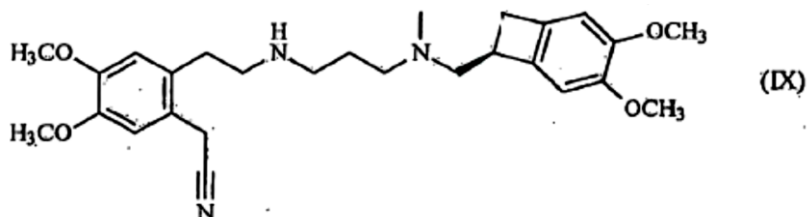


donde X representa un átomo halógeno, un grupo mesilato o un grupo tosilato,

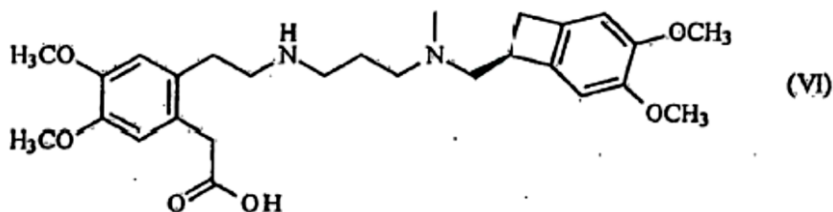
en presencia de una base,

en un disolvente orgánico,

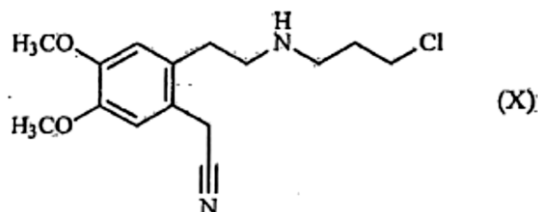
para obtener el compuesto de fórmula (IX):



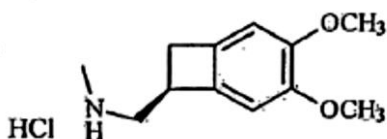
que se hidroliza en el compuesto de fórmula (VI) por la acción de una base en una mezcla de disolvente orgánico y agua:



11. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se prepara a partir del compuesto de fórmula (X):



que se somete a reacción con el clorhidrato de fórmula (III):

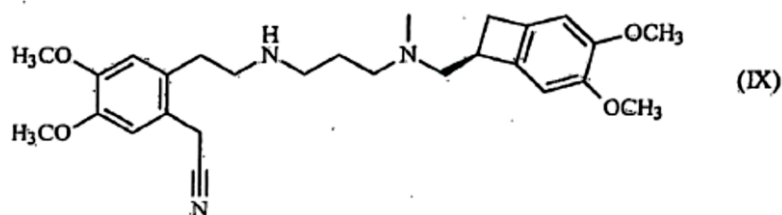


5

en presencia de una base,

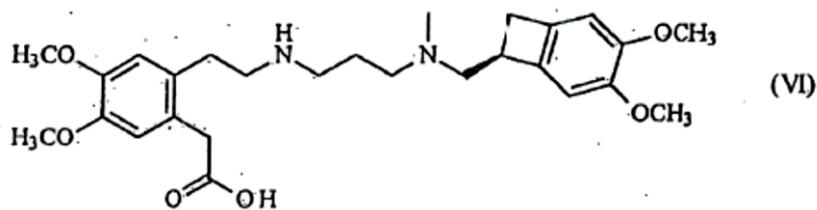
en un disolvente orgánico,

para obtener el compuesto de fórmula (IX):



10

que se hidroliza en el compuesto de fórmula (VI) por la acción de una base en una mezcla de disolvente orgánico y agua:

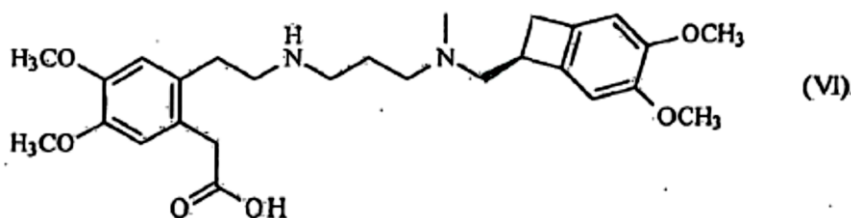


12. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque la base utilizada para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) se selecciona entre carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.
13. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 12, caracterizado porque la base utilizada para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) es trietilamina.
14. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el

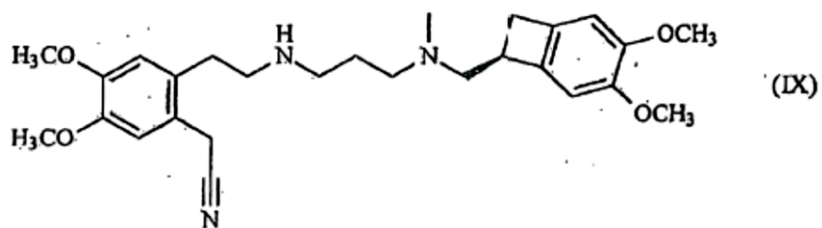
compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) se selecciona entre acetonitrilo, acetona, metiletilcetona (MEK), dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

- 5 **15.** Procedimiento de síntesis según la reivindicación 14, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o para la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) es acetonitrilo.
- 10 **16.** Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, caracterizado porque la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (VII) y el compuesto de fórmula (VIII) o la reacción de alquilación entre el compuesto de fórmula (X) y el clorhidrato del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C y 100°C.
- 15 **17.** Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, caracterizado porque la base utilizada para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) se selecciona entre hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de bario.
- 15 **18.** Procedimiento de síntesis según la reivindicación 17, caracterizado porque la base utilizada para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) es hidróxido de sodio.
- 20 **19.** Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) es un disolvente alcohólico.
- 20 **20.** Procedimiento de síntesis según la reivindicación 19, caracterizado porque el disolvente alcohólico utilizado para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol y butanol.
- 25 **21.** Procedimiento de síntesis según la reivindicación 20, caracterizado porque el disolvente alcohólico utilizado para la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (V) es etanol.
- 25 **22.** Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 21, caracterizado porque la hidrólisis del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 110°C.

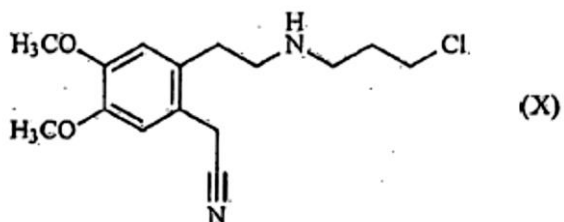
23. Compuesto de fórmula (VI):



30 **24.** Compuesto de fórmula (IX):



25. Compuesto de fórmula (X):



26. Oxalato de *N*-{2-[2-(cianometil)-4,5-dimetoxifenil]etil}-β-alaninato de etilo.

5 27. (2-{2-[(3-hidroxipropil)amino]etil}-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo.