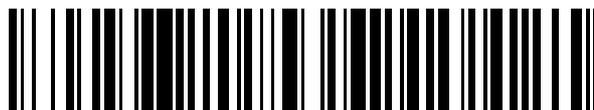


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 673**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/16** (2006.01)

**C07C 213/10** (2006.01)

**C07C 211/04** (2006.01)

**C07C 215/50** (2006.01)

**C07C 53/134** (2006.01)

**C07C 57/30** (2006.01)

**C07C 209/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2012 E 12772396 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2739610**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de ivabradina y de intermediarios de síntesis de la misma**

30 Prioridad:

**01.08.2011 IT MI20111467**

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

**14.09.2016**

73 Titular/es:

**LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE  
S.P.A. (100.0%)**

**Largo Donegani Guido 2  
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**NARDI, ANTONIO;  
DE ANGELIS, BRUNO;  
CEREA, PAOLANGELO;  
RAFECAS, JANE LLORENC y  
TESSON, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

**ES 2 582 673 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

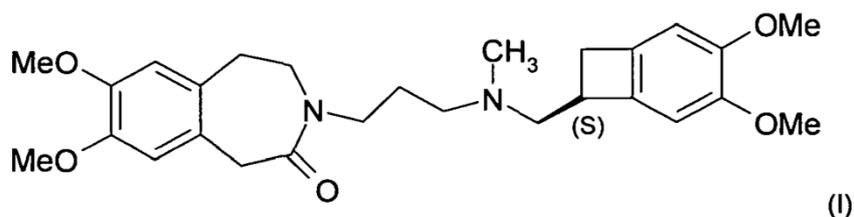
Procedimiento para la fabricación de ivabradina y de intermediarios de síntesis de la misma

Sumario de la invención

- 5 La presente invención versa sobre un nuevo procedimiento de fabricación de la ivabradina y de intermediarios de síntesis de la misma, en particular un nuevo procedimiento para la resolución de las correspondientes mezclas racémicas de dichos compuestos.

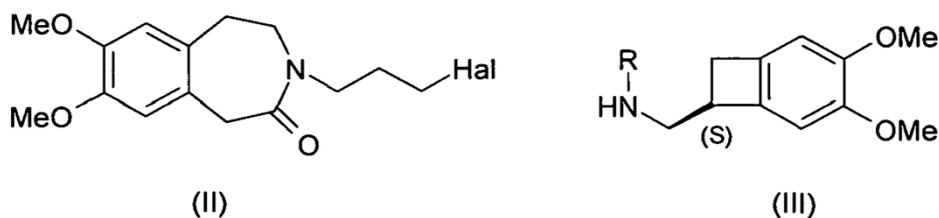
Antecedentes técnicos

La ivabradina, 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-benzoazepina-2-ona, tiene la fórmula (I)



- 10 y es usada en cardiología para la insuficiencia cardiaca, la hipertensión, la angina y el tratamiento tras un infarto.

Por lo tanto, la ivabradina se encuentra en una forma enantiomérica, en particular en la forma (S). La síntesis más común de la ivabradina conlleva la condensación entre los compuestos (II) y (III) mostrados en el siguiente diagrama:



en el que R es hidrógeno o metilo y Hal es un átomo de halógeno.

- 15 La preparación de la amina (III) intermediaria en forma enantioméricamente pura es el objeto de numerosas patentes.

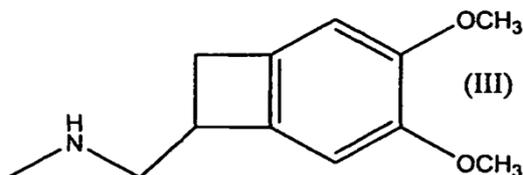
20 El documento EP 0 534 859 describe la preparación del compuesto (III), en el que R es metilo, por medio de una resolución con ácido canforsulfónico con un rendimiento del 2-3%, mientras que el documento EP 1 598 333 describe la resolución del compuesto (III), en el que R es hidrógeno, con ácido N-acetil-L-glutámico, obteniendo mejores rendimientos. Aunque dicho procedimiento produce buenos rendimientos, debe llevarse a cabo controlando las condiciones operativas con precisión y cuidadosamente tanto durante su uso como agente de resolución y durante su recuperación y su reutilización, dado que el ácido N-acetil-L-glutámico puede dar origen a reacciones intramoleculares, degradándose y, por lo tanto, no estando ya disponible como agente para la resolución.

Objetos de invención

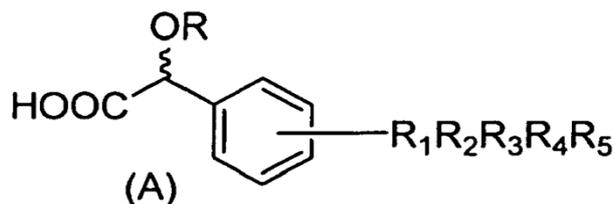
- 25 El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la resolución de la ivabradina o de sus intermediarios de fórmula (III) que sea aplicable industrialmente y fácil de llevar a cabo y rentable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la resolución de la ivabradina o de sus intermediarios de fórmula (III), lo que permite un simple reciclado del reactivo de resolución.

El documento WO2010/072409 da a conocer la resolución óptica del compuesto que tiene la siguiente fórmula



con un ácido ópticamente activo de fórmula



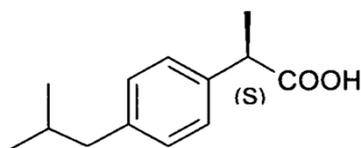
especialmente con el ácido (S)-mandélico.

D2 da a conocer la separación de la forma (S) del salbutamol con (S)-ibuprofeno.

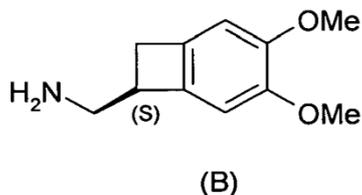
Ninguno de los dos documentos da a conocer ni sugiere la resolución de una amina primaria con (S)-ibuprofeno.

## 5 Descripción de la invención

El (S)-ibuprofeno tiene la siguiente fórmula estructural:



Así, según uno de sus aspectos, la invención versa sobre un procedimiento para la preparación de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano de fórmula (B)



que comprende:

- 10 (i) hacer reaccionar 4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano en forma racémica con (S)-ibuprofeno en un disolvente orgánico;
- (ii) agitar la solución a temperatura ambiente hasta que se obtenga un precipitado;
- 15 (iii) tratar con una base el precipitado formado en la etapa (ii) para liberar el compuesto (B) en la forma (S); y
- (iv) aislar opcionalmente el compuesto de fórmula (B) en la forma (S).

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del intermediario (C).

La Figura 2 muestra el espectro de difracción de rayos X del intermediario (C).

La Figura 3 muestra el gráfico de DSC del intermediario (C).

25 La Figura 4 muestra el gráfico de TGA del intermediario (C).

Según la invención, el (S)-ibuprofeno se usa en una cantidad al menos equimolar, ventajosamente en una cantidad molar al menos doble con respecto a los compuestos racémicos de partida. Según una realización preferida, el (S)-ibuprofeno se usa en una cantidad molar aproximadamente triple la de los compuestos racémicos de partida.

30 Cualquier disolvente orgánico capaz de disolver los compuestos racémicos de partida puede ser usado como disolvente orgánico según la invención; los disolventes orgánicos preferidos son disolventes apolares, elegidos, por ejemplo, entre hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, acetonitrilo y sus mezclas.

Los disolventes adecuados incluyen tolueno, hexano, heptano, ciclohexano, acetonitrilo y sus mezclas.

Aquí, la expresión “hacer reaccionar” indica la mezcla de los compuestos racémicos de partida y el (S)-ibuprofeno en el disolvente orgánico elegido. Los compuestos racémicos de partida y el (S)-ibuprofeno pueden ser disueltos previamente y por separado en el disolvente orgánico elegido.

5 La reacción entre los compuestos racémicos de partida y el (S)-ibuprofeno no requiere calentamiento y puede realizarse a temperatura ambiente. Si se desea o es necesario, también se puede calentar la mezcla de la etapa (i) hasta una temperatura de aproximadamente 50-60°C, preferentemente hasta 40-50°C, por ejemplo hasta aproximadamente 40-45°C.

Tras la mezcla, se agita algunas horas, por ejemplo 10-30 horas, de forma ventajosa aproximadamente 24 horas, después de lo cual se produce la precipitación de un compuesto.

10 El compuesto obtenido en la etapa (ii) puede ser aislado según las técnicas conocidas, por ejemplo mediante filtrado.

En la etapa (iii), el compuesto obtenido en la etapa (ii) puede ser tratado con una solución básica acuosa y el compuesto deseado puede ser obtenido mediante extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua.

15 En la práctica, es posible suspender el compuesto obtenido en la etapa (ii) en agua, añadir una base hasta un pH básico, luego extraer el compuesto (B) en la forma (S) con un disolvente orgánico inmiscible en agua. La solución orgánica que contiene el compuesto deseado puede ser usada tal cual para cualquier reacción subsiguiente, o el compuesto deseado puede ser aislado según los procedimientos conocidos para una persona experta en la técnica.

La base usada en la etapa (iii) puede ser orgánica —por ejemplo trietilamina— o inorgánica —por ejemplo, bicarbonato sódico, hidróxido sódico o potásico, etc.—.

20 El disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo tolueno, acetato de etilo, diclorometano, etc.

25 El (S)-ibuprofeno que queda en la fase acuosa puede ser simplemente recuperado y reutilizado mediante técnicas conocidas a una persona experta en la técnica, tal como la extracción del (S)-ibuprofeno con disolventes orgánicos inmiscibles en agua o mediante la precipitación y el filtrado del (S)-ibuprofeno partiendo de la fase acuosa después de la acidificación de la solución con ácidos inorgánicos fuertes, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc., o ácidos orgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.

30 Se ha observado inesperadamente que cuando se usa una cantidad mayor que la cantidad estequiométrica de (S)-ibuprofeno (es decir, cuando la proporción en moles entre el (S)-ibuprofeno y el compuesto racémico (B) de partida es mayor que 1, por ejemplo igual o mayor que 2), el precipitado que se forma no es una simple sal del compuesto (B) en la forma (S) con el (S)-ibuprofeno, sino que es un cocrystal que comprende el compuesto (B) en la forma (S) y el (S)-ibuprofeno en la proporción 1:2, que contiene una molécula del compuesto (B) en la forma (S) y dos moléculas de (S)-ibuprofeno.

En particular, el cocrystal se forma de una sal del compuesto (B) en la forma (S) y una molécula de (S)-ibuprofeno, solvatada con una molécula adicional de (S)-ibuprofeno.

35 Dicho cocrystal puede ser aislado según los procedimientos conocidos; por ejemplo, mediante filtrado y, si es necesario o se desea, puede ser purificado ulteriormente, por ejemplo mediante resuspensión en un disolvente y el filtrado o la cristalización subsiguientes.

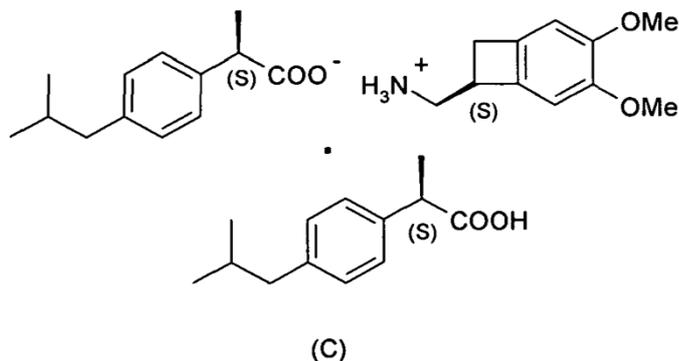
40 Se ha hecho notar que dicho cocrystal se precipita con buenos rendimientos y es un compuesto estable y fácilmente trabajable. Si se desea o es necesario, el producto puede ser purificado, por ejemplo por medio de una o más cristalizaciones, para aumentar el exceso enantiomérico.

Según una realización preferente, para obtener directamente el cristal con un buen exceso enantiomérico, es conveniente incluir una pequeña cantidad de cristal en forma pura en la solución de reacción. Así se obtiene el compuesto cristalino deseado con rendimientos excelentes y pureza enantiomérica elevada.

45 El cocrystal formado en la etapa (vi), es decir, el cocrystal formado de una molécula del compuesto de fórmula (B) en la forma (S) y dos moléculas de (S)-ibuprofeno, fue caracterizado mediante <sup>1</sup>H-RMN, difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). Los resultados de estas caracterizaciones están documentados en la sección experimental de la presente descripción y en las figuras adjuntas.

50 Por lo tanto, dicho cocrystal, formado según se describió anteriormente en la etapa (ii) documentada más arriba y mejor explicada en la sección experimental, está compuesto de la sal formada de una molécula del compuesto de fórmula (B) en la forma (S) y una molécula de (S)-ibuprofeno, cocrystalizada con otra molécula de (S)-ibuprofeno, y es el compuesto:

(S)-ibuprofenato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano · (S)-ibuprofeno, que tiene la siguiente fórmula (C)



La Figura 1 muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (C) y la Figura 2 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del compuesto (C).

- 5 El cocrystal de fórmula (C) es un nuevo compuesto y constituye un objeto adicional de la presente invención, igual que su uso para la preparación de un compuesto elegido entre (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano e ivabradina.

10 Por lo tanto, el procedimiento de la invención permite, inesperada y sorprendentemente, por ejemplo, que el compuesto (B) sea obtenido usando la molécula del (S)-ibuprofeno (que es usada normalmente en la terapia como fármaco antiinflamatorio, no como agente de resolución) con rendimientos excelentes y de una manera simple industrialmente viable, según se ilustra también en la sección experimental de la presente descripción.

La invención será mejor descrita ahora mediante los siguientes ejemplos ilustrativos no limitantes.

#### Sección experimental

##### Resonancia magnética nuclear de protones

- 15 Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN fueron registrados en dimetil sulfóxido deuterado con un espectrofotómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Los espectros fueron adquiridos disolviendo 5-10 mg de la muestra en 0,6 ml de disolvente deuterado.

##### Difracción de rayos X

- 20 El análisis de XRPD se llevó a cabo usando un difractor Philips XPert con radiaciones de Cu K $\alpha$  en una geometría de Bragg-Brentano. El sistema está dotado de un multidetector de RTMS (tira múltiple en tiempo real). El patrón de difracción fue grabado de 3° a 40° (2 $\theta$ ) a una velocidad de barrido de 17,7° por minuto.

##### DSC

- 25 El análisis de DSC se registró con un calorímetro Mettler DSC822<sup>o</sup>. Se pesó una muestra de 5,3140 mg en un crisol de aluminio de 40 microlitros con una tapa perforada y se calentó bajo nitrógeno (50 ml/min) a 10°C/minuto de 30 a 200°C. El pico endotérmico correspondiente al punto de fusión comienza a 117,82°C (entalpía de fusión: 95,11J/g). El gráfico se muestra en la Figura 3.

##### TGA

- 30 El análisis termogravimétrico se registró en un analizador termogravimétrico Mettler TGA/SDTA851<sup>o</sup>. Se pesó una muestra de 6,2067 mg en un crisol de aluminio de 70 microlitros con una tapa perforada y se calentó bajo nitrógeno (50 ml/min) a 10°C/minuto de 30 a 200°C. El análisis no mostró pérdida de agua a temperaturas por debajo del punto de fusión. El gráfico se muestra en la Figura 4.

##### Cromatografía líquida quiral de alto rendimiento (HPLC quiral)

##### Análisis directo del cocrystal

- 35 Se prepararon las muestras disolviendo el cocrystal en metanol (2 mg/ml). El exceso enantiomérico (e.e.) fue medido con un aparato HP1100 de Agilent Technologies equipado con un detector de una matriz de fotodiodos UV/vis. Como fase móvil se usó etanol que contenía un 0,1% de dietilamina a baja velocidad de 0,4 ml/minuto a través de una columna Chiralpack IA. Las muestras se analizaron a 220 nm:

Rt= 12,1 min (1R)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano

Rt = 12,3 min (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano (Compuesto (B))

Análisis de (1R) y (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano derivatizados

5 Se trató el cocrystal con una mezcla bifásica de diclorometano y NaOH acuoso. La fase acuosa fue extraída con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos fueron evaporados por secado. La derivatización del compuesto fue realizada mediante reacción con cloroformato metílico en tolueno-metanol-agua en presencia de bicarbonato sódico.

10 Las muestras se prepararon disolviendo un compuesto derivatizado en heptano: alcohol isopropílico (95:5,2 mg/ml). El exceso enantiomérico (e.e.) fue medido con un aparato HP1100 de Agilent Technologies dotado de un detector de una matriz de fotodiodos UV/vis. Como fase móvil se usó heptano:IPA (95:5) a una velocidad de flujo de 0,4 ml/minuto a través de una columna Chiralpack IA. Las muestras se analizaron a 220 nm:

Rt = 16,2 min (1R)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano derivatizado

Rt = 20,3 min (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano derivatizado (Compuesto (B)).

Ejemplo 1

15 Preparación de (S)-ibuprofenato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano · (S)-ibuprofeno

Ejemplo 1a: Preparación del compuesto base

20 Se añade una solución de 5,65 g (29,2 mmoles) de racemato de 4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano en 30 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, en 25 minutos, en un matraz de tres bocas de a 100 ml con agitador mecánico, embudo dosificador y termómetro, que contiene 18,12 g (87,8 mmoles) de S-ibuprofeno disuelto en 27 ml de acetonitrilo. Durante la adición se nota una ligera reacción exotérmica. Al final, la mezcla es agitada 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el precipitado resultante es filtrado, lavado con acetonitrilo y secado al vacío a temperatura ambiente para obtener el compuesto base como un sólido blanco (7,12 g, rendimiento del 40%).

Ejemplo 1b: cristalización

25 Se disuelve 1 g (1,65 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1a en 6 ml de acetonitrilo calentando en un baño a 58°C. A continuación, la solución es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante es filtrado y lavado con acetonitrilo, luego secado al vacío a temperatura ambiente, dando el compuesto base. Se repite la cristalización hasta que se obtiene el compuesto base con un e.e. de HPLC del 98,0%.

Ejemplo 2

Preparación de (S)-ibuprofenato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano · (S)-ibuprofeno

30 El procedimiento es igual que en el Ejemplo 1a, pero tras agitar la mezcla 19 horas, en vez de 24 horas, se calienta hasta 42°C (internos) durante una hora, se siembra con un cristal del compuesto base y luego se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Así se obtiene el compuesto base como un sólido blanco con un rendimiento del 38% (e.e. de HPLC del 86,6%).

Ejemplo 3

35 Preparación de (S)-ibuprofenato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano · (S)-ibuprofeno

Ejemplo 3a

40 Se añaden 4,35 g (21,1 mmoles) de (S)-ibuprofeno, a temperatura ambiente, a un matraz de tres bocas de 100 ml con agitador mecánico y termómetro, que contiene una suspensión de 1,36 g (7,04 mmoles) de racemato de 4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano en ciclohexano, y se siembra con un cristal del compuesto base. La mezcla es agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el precipitado resultante es filtrado, lavado con ciclohexano y secado al vacío a temperatura ambiente para obtener el compuesto base como un sólido blanco (1,82 g, rendimiento del 43%, e.e. de HPLC del 74,6%).

Ejemplo 3b

45 El compuesto así obtenido es purificado mediante resuspensión en acetonitrilo, agitación durante 24 horas, y el subsiguiente filtrado para obtener el compuesto base como un sólido blanco (e.e. de HPLC del 96,6%).

50 <sup>1</sup>H-RMN (dmso, 400 MHz): δ = 7,18-7,13 (m, 4H); 7,07-7,02 (m, 4H); 6,86 (s, <sup>1</sup>H); 6,75 (s, 1H); 3,67 (s, 6H); 3,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,44-3,36 (m, 1H); 3,09 (dd, J = 4,7 Hz, J = 13,7 Hz, <sup>1</sup>H); 2,89 (dd, J = 6,6 Hz, J = 12,5 Hz, <sup>1</sup>H); 2,80 (dd, J = 7,8 Hz, J = 12,5 Hz, <sup>1</sup>H); 2,70 (dd, J = 1,9 Hz, J = 13,7 Hz, <sup>1</sup>H); 2,38 (d, J = 7,0 Hz, 4H); 1,84-1,71 (m, 2H); 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 12H) (Figura 1).

## ES 2 582 673 T3

Difracción de rayos X, picos con intensidad igual o mayor que el 1%:

Posición [°2Th.]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
4,95	17,84	33
6,06	14,59	100
6,40	13,81	5
8,98	9,85	2
9,70	9,12	7
9,88	8,95	4
12,7	7,33	1
13,21	6,70	13
14,00	6,32	3
14,52	6,10	2
14,79	5,99	3
14,96	5,92	2
15,64	5,67	1
16,38	5,41	3
16,91	5,24	8
17,13	5,18	7
17,49	5,07	5
17,84	4,97	5
18,63	4,76	1
19,20	4,62	14
19,61	4,53	3
20,00	4,44	2
20,38	4,36	18
21,99	4,04	12
22,51	3,95	4
23,00	3,86	6
23,08	3,85	7
23,48	3,79	4
23,67	3,76	2
24,24	3,67	3
25,37	3,51	2
26,85	3,32	1
27,25	3,27	5
28,42	3,14	1
29,13	3,07	2
29,83	2,99	1
33,55	2,67	1

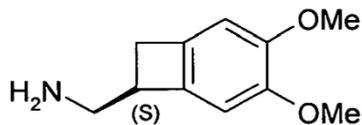
### Ejemplo 5

Preparación de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano

- 5 Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% a una suspensión de 1,00 g (5,18 mmoles) de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano en 10 ml de agua hasta un pH de 8. A continuación, se extrae con acetato de etilo (3x10 ml). Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora al vacío. Así se obtienen 0,30 g del compuesto base.

## REIVINDICACIONES

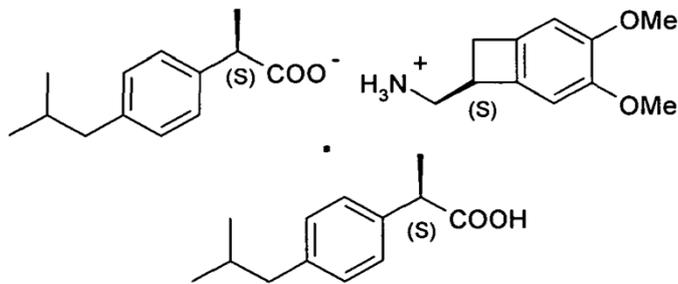
1. Procedimiento para la preparación de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano de fórmula (B)



(B)

que comprende:

- 5 (i) hacer reaccionar 4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano racémico con (S)-ibuprofeno en un disolvente orgánico;
- (ii) agitar la solución a temperatura ambiente hasta que se produzca un precipitado;
- 10 (iii) tratar con una base el precipitado formado en la etapa (ii) para liberar el compuesto (B) en su forma (S); y
- (iv) aislar opcionalmente el compuesto de fórmula (B) en su forma (S).
2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que se usa (S)-ibuprofeno en una cantidad al menos doble con respecto a los compuestos racémicos de partida.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2 en el que se usa (S)-ibuprofeno en una cantidad al menos triple con respecto a los compuestos racémicos de partida.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que dicho disolvente orgánico se selecciona entre el acetonitrilo y el ciclohexano.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el precipitado formado en la etapa (ii) es tratado con una solución básica acuosa y extraído con un disolvente orgánico inmiscible en el agua.
- 20 6. (S)-ibuprofenato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano · (S)-ibuprofeno que tiene la siguiente fórmula (C)



(C)

7. Uso del compuesto (C) de la reivindicación 6 para la preparación de un compuesto seleccionado entre (1S)-4,5-dimetoxi-1-(amoniometil)-benzociclobutano e ivabradina.

Fig. 1

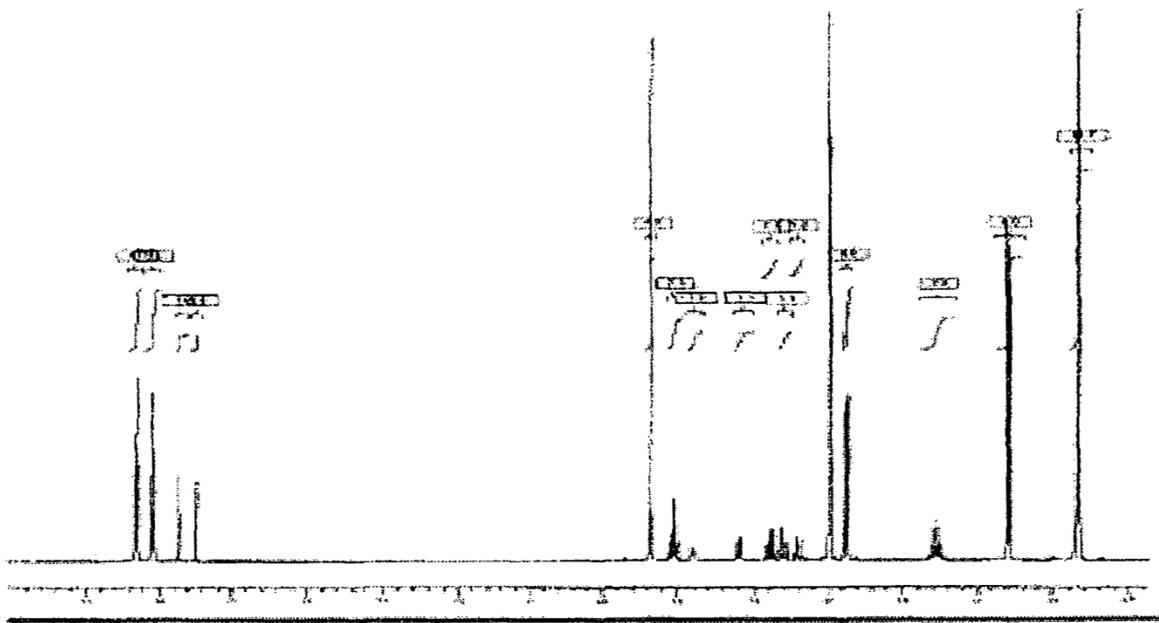


Fig. 2

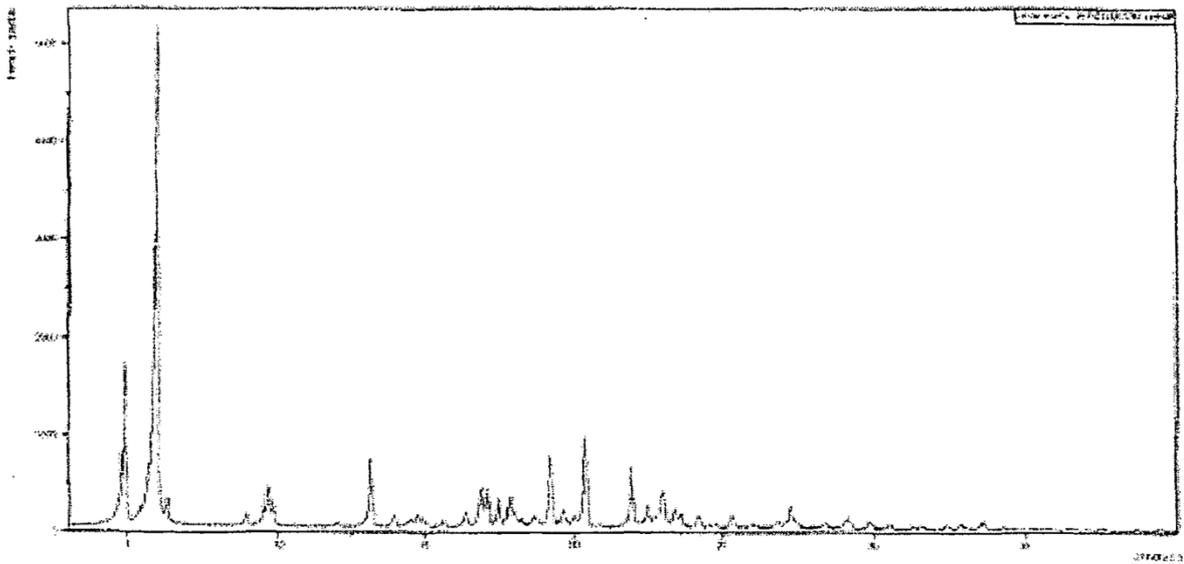


Fig. 3

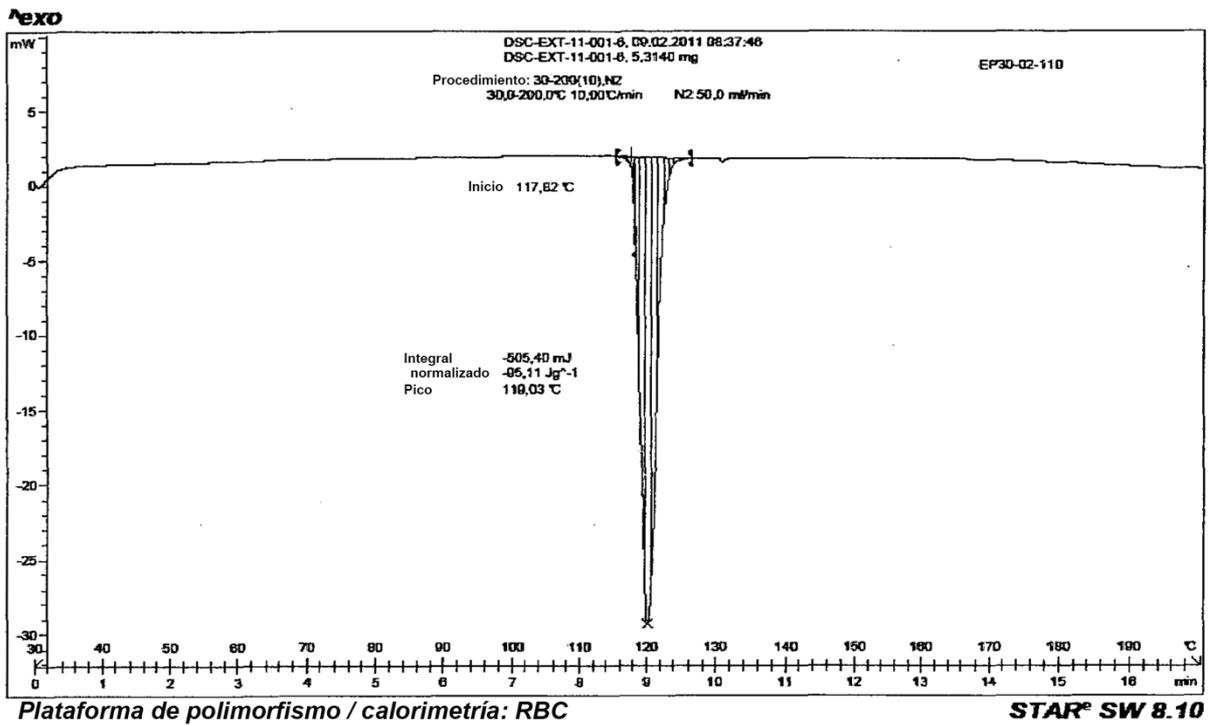


Fig. 4

