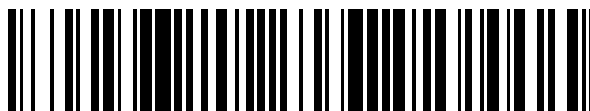


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 375**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2014** **PCT/IB2014/000762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014** **WO14188248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014** **E 14732362 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 2999693**

54 Título: **Procedimiento para preparar ivabradina**

30 Prioridad:

22.05.2013 IT MI20130830

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

21.08.2017

73 Titular/es:

**OLON S.P.A. (100.0%)
Strada Rivoltana km. 6/7
20090 Rodano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**SADA, MARA;
GARIS, FARIS y
BERTOLINI, GIORGIO**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 630 375 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

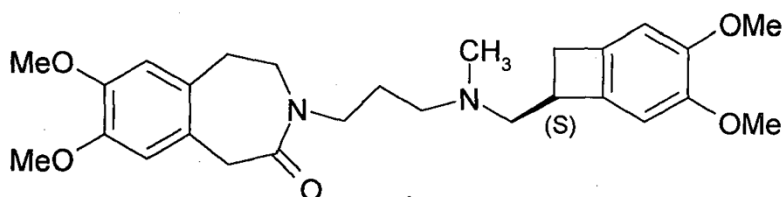
Procedimiento para preparar ivabradina

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ivabradina, en particular un procedimiento de preparación de una sal de ivabradina.

Campo técnico

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-benzazepin-2-ona tiene la siguiente fórmula



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

10 La ivabradina fue descrita por vez primera en la patente EP 0 534 859, a nombre de Adir/Servier. En tal documento se preparó clorhidrato de ivabradina mediante hidrogenación del compuesto de 3-[3-(((7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)metilamino)propil]-1,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona (en lo sucesivo también dehidro-ivabradina) y la reacción ulterior de la ivabradina básica con ácido clorhídrico.

15 Este procedimiento tiene la desventaja de partir de una dehidro-ivabradina que tiene que ser purificada antes de la reacción de hidrogenación; si no, el resultado del mismo, en términos de rendimiento y pureza del compuesto final, no es aceptable.

20 El documento WO2011/138265 describe un procedimiento de preparación de ivabradina en el que se prepara una dehidro-ivabradina salificada, que es desalada y luego reducida con hidrógeno gaseoso en un entorno ácido para dar una sal de ivabradina. Como puede verse por los ejemplos, en particular por el ejemplo 16 del documento WO2011/138265, el oxalato de dehidro-ivabradina se desala con carbonato potásico acuoso y el compuesto obtenido es entonces purificado mediante destilación y tratamiento con metanol; luego es reducido en una solución acuosa de ácido clorhídrico.

25 El documento WO2008/146308 describe un procedimiento de preparación de clorhidrato de ivabradina partiendo de dehidro-ivabradina no salificada. El procedimiento descrito permite muchas etapas de extracción que se necesitan para eliminar impurezas del producto, pero, al mismo tiempo, inevitablemente reducen los rendimientos (que, de hecho, nunca son documentados). En el ejemplo 3, que proporciona la mayor pureza, también se presentan etapas adicionales de salificación de ivabradina con un ácido orgánico, de purificación de dicha sal orgánica, hidrólisis y de salificación con ácido clorhídrico. Está claro que todas estas etapas adicionales están dirigidas a la eliminación de impurezas de la ivabradina, pero inevitablemente reducen los rendimientos.

30 Existe la necesidad de proporcionar nuevos procedimientos de preparación de ivabradina con un nivel de pureza elevado y buenos rendimientos que permiten evitar la purificación excesiva de la dehidro-ivabradina inicial, que simplifican la síntesis limitando las etapas de reacción, evitando así los inconvenientes de la técnica anterior.

Objetos de la invención

35 Es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento alternativo para sintetizar ivabradina, en particular una sal de ivabradina, aún más en particular clorhidrato de ivabradina.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar un procedimiento para sintetizar ivabradina, en particular clorhidrato de ivabradina, que es industrialmente conveniente y que proporciona el compuesto deseado con excelentes rendimientos y una pureza adecuada.

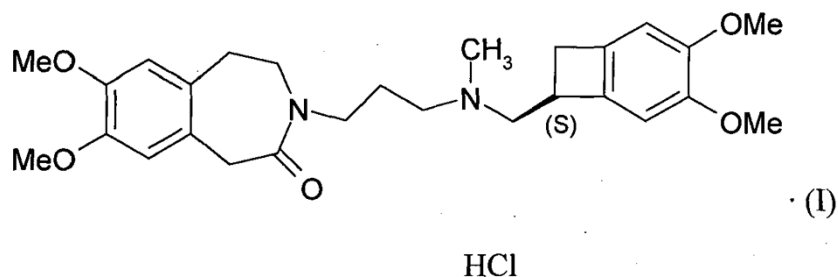
Descripción de la invención

40 Ahora que se ha hallado inesperadamente que salificando dehidro-ivabradina con ácido clorhídrico, se obtiene un compuesto de elevado nivel de pureza que simplifica la posterior reacción de hidrogenación y permite obtener el correspondiente clorhidrato de ivabradina en una forma muy pura y con excelentes rendimientos.

La sal clorhidrato de dehidro-ivabradina no ha sido seleccionada al azar. De hecho, varias sales inorgánicas y orgánicas han sido sometidas a ensayo, pero ninguna de las sales sometidas a ensayo ha proporcionado los excelentes resultados proporcionados por la sal clorhidrato, en términos de rendimientos, pureza y facilidad de operación.

- 5 Además, el uso de clorhidrato de dehidro-ivabradina permite obtener directamente, después de la última reacción, la molécula en la forma comercial actual de la misma; por lo tanto, sin necesidad de llevar a cabo etapas adicionales de desbloqueo, salificación y purificación.

Por lo tanto, según uno de sus aspectos, la presente invención tiene el objeto de un procedimiento de preparación del clorhidrato de sal de ivabradina de fórmula (I)



- 10 que comprende hidrogenar clorhidrato de 3-[3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]metilamino]propil]-1,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona (clorhidrato de dehidro-ivabradina) en un disolvente adecuado.

Si se desea, la sal de ivabradina obtenida con el procedimiento de la invención, puede ser convertida en ivabradina mediante hidrólisis, según técnicas convencionales.

- 15 La sal inicial de dehidro-ivabradina es el clorhidrato, pero, si se desea o es necesario, también puede usarse la sal bromhidrato para obtener el bromhidrato ivabradina que, si se desea o es necesario, puede ser convertido fácilmente en la ivabradina básica, o en clorhidrato de ivabradina, según procedimientos muy conocidos para una persona experta en la técnica.

- 20 La hidrogenación de la presente invención puede llevarse a cabo con cualquier reactivo reductor conocido para una persona experta en la técnica.

Según una realización ventajosa, la hidrogenación de la invención se lleva a cabo con hidrógeno gaseoso.

- 25 Según otra realización de la invención, la hidrogenación se lleva a cabo con hidrógeno gaseoso en un disolvente o una mezcla disolvente; por ejemplo, en un disolvente seleccionado entre alcoholes o mezclas de los mismos, ventajosamente alcoholes inferiores C1-C4, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, preferentemente metanol.

Cuando la hidrogenación de la invención se lleva a cabo con hidrógeno gaseoso, se realiza preferentemente en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Pd/C, u otros catalizadores empleados habitualmente en reducciones con hidrógeno gaseoso.

- 30 Generalmente, la reacción de hidrogenación con hidrógeno gaseoso, un disolvente y un catalizador como los descritos anteriormente, se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60°C, convenientemente alrededor de 20-40°C, por ejemplo, 30-35°C. De hecho, es conveniente mantener la temperatura de reacción baja para evitar la formación de subproductos.

- 35 La mezcla de reacción no tiene pH ácido y la reacción ocurre fácilmente y se completa en unas horas; por ejemplo, en 10-20 horas, dependiendo de la cantidad de reactivos y de la temperatura de reacción. La persona experta en la técnica puede seguir claramente la evolución de la misma con procedimientos comunes; por ejemplo, por medio de cromatografía en película delgada (TLC) o HPLC.

Ventajosamente, la reacción se produce en una atmósfera de hidrógeno, tras la inertización para eliminar todo el oxígeno presente. Según una realización preferente, la reacción se lleva a cabo a 400-500 kPa.

Al final de la reacción, el catalizador es extraído, por ejemplo, mediante filtrado y el disolvente es evaporado.

- 40 El clorhidrato de ivabradina es obtenido directamente con rendimientos excelentes y gran pureza, habitualmente superior al 99,5%. Sin embargo, si se desea, es posible purificar ulteriormente el compuesto moliéndolo con un disolvente adecuado —por ejemplo, acetonitrilo, acetona, acetato etílico—, o cristalizándolo —por ejemplo, a partir

de acetonitrilo, acetona o isopropanol—. Puede prepararse clorhidrato de dehidro-ivabradina a partir de dehidro-ivabradina mediante reacción con ácido clorhídrico, según procedimientos conocidos en la técnica.

El uso de clorhidrato de 3-[3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]metilamino]propil]-1,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona (clorhidrato de dehidro-ivabradina) para preparar ivabradina representa otro aspecto de la presente invención.

En la sección experimental de la presente descripción se proporcionan detalles de las reacciones del procedimiento de la invención. También se proporcionan ejemplos comparativos en los que se reducen otras sales de dehidro-ivabradina, en particular oxalato y tartrato, obteniendo, sin embargo, resultados inadecuados.

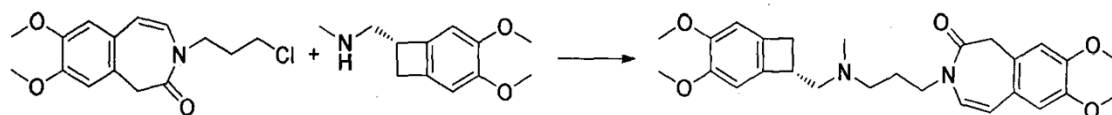
En particular, para la sal oxalato se ha observado que antes de la reacción de hidrogenación se precisa una purificación ulterior para obtener una pureza al menos aceptable, con la pérdida de rendimiento resultante; además, se ha observado que incluso con el uso de una sal oxálica purificada de partida, durante la hidrogenación de tal sal hay mayor formación de subproductos como consecuencia de las altas temperaturas a las que se realiza la reacción.

En cuanto a la sal tartrato, dicha sal se obtiene con altos rendimientos, pero también en este caso en una forma de baja pureza; además, dicha sal no es fácilmente recristalizable, y para la cristalización se requieren 40-50 volúmenes de disolvente, siendo esta condición claramente inaceptable desde un punto de vista industrial.

Sección experimental

Ejemplo 1

Preparación de dehidro-ivabradina



Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de 3-(3-cloropropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona = 295,76 g/mol	364 g	1,23	1
Pm de (1S)-4,5-dimetoxi-1-[(metilamino)metil] benzociclobutano = 207,27 g/mol	280 g (254,9 g teóricos)	1,23	1
Pm de carbonato potásico = 138,2 g/mol	170 g	1,23	1
Pm de yoduro potásico = 166,0 g/mol	31,4 g	0,189	0,15
Metilisobutilcetona (MIBK) (de la cual 1000 ml son para la amina)	3600 ml	-	-
Agua	1000 ml	-	-
Agua	500 ml	-	-
Agua	1500 ml	-	-
HCl 33% p/p	120 g	1,1	-
Metilisobutilcetona (MIBK)	5 x 300 ml (tot 1,5 l)	-	-
Metilisobutilcetona (MIBK)	800 ml	-	-
NaOH 30% p/p	143 g	1,1	-
Agua	500 ml	-	-

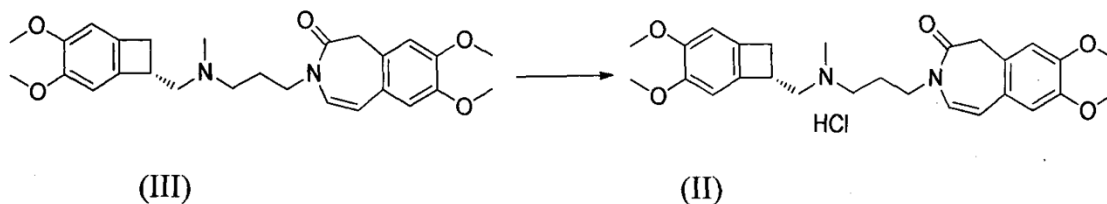
En un matraz de 6 l de bocas múltiples en atmósfera de nitrógeno, se cargan secuencialmente 364 g de 3-cloropropil-4,5-dimetoxibenzazepinona, 170 g de carbonato potásico, 31,4 g de yoduro potásico y 2600 ml de MIBK. Se añade la amina desbloqueada disuelta en la MIBK restante (1000 ml) y la reacción es calentada hasta 85-90°C. Se deja la reacción bajo agitación mientras se calienta durante 48 horas, controlándola mediante TLC y HPLC. Acto seguido, la mezcla es enfriada hasta 60-70°C y la fase orgánica es lavada 2 veces con 1000 ml y 500 ml de agua. La fase orgánica es acidificada con 33% p/p HCl manteniendo la temperatura alrededor de 40°C. Se elimina la fase orgánica y la fase acuosa que contiene el producto se lava con 1,5 l de MIBK (5 x 300 ml), manteniendo la temperatura alrededor de 40°C. Se añaden 800 ml de MIBK, y la mezcla es basificada con 143 g de NaOH al 30%. Se elimina la fase acuosa, la fase orgánica se lava con H₂O, la MIBK es secada y se concentra hasta secarse, obteniendo 537 g de aceite

Rendimiento en bruto: 93%

(LC-MS : MH⁺ = 467)

Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de dehidro-ivabradina (II)



Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de dehidro-ivabradina = 466,57	537 g	1,15	1
Acetonitrilo	1000 ml	-	-
Acetonitrilo	2800 ml	-	-
Na ₂ SO ₄	a.n.	-	-
Solución de HCl al 4,5% en acetonitrilo	1160 g	1,43	1,25
Acetonitrilo	a.n.	-	-

Se mezcla dehidro-ivabradina (III) con 1000 ml de acetonitrilo y se evapora hasta secarse. Se rebaja con 2800 ml de acetonitrilo y la solución se seca con Na₂SO₄; se añaden gota a gota 1160 g de una solución de acetonitrilo que contiene 4,5% p/p HCl y, mientras se mantiene la temperatura para que no supere los 20-25°C, se añade el cebador a mitad de camino de la adición gota a gota. La mezcla es enfriada y se deja que la sal cristalice en frío a 0-5°C durante aproximadamente 24 horas. Lavando con un poco de acetonitrilo frío, se obtienen 430 g del compuesto base.

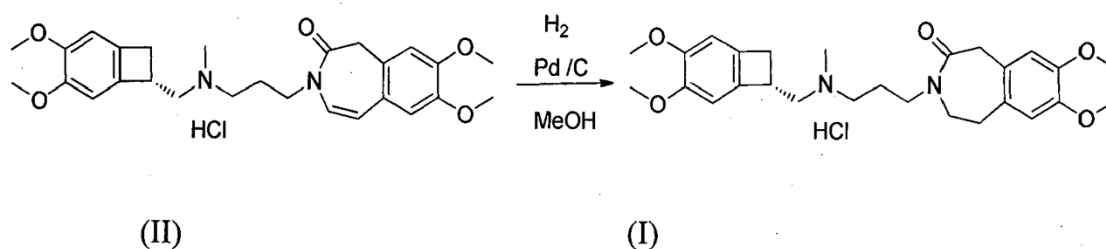
Producción: 74%

(LC-MS : MH⁺ = 467, MNa⁺ = 489)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,90 (2H); 2,72 (3 H); 2,75-2,90 (1H); 2,90-3,05 (2H); 3,05-3,25 (2H); 3,38 (2H); 3,52 (2H); 3,62 (2H); 3,70 (9H); 3,75 (3H); 6,45 (2H); 6,75 (1H); 6,83 (1H); 6,89 (1 H); 6,93 (1 H); 10,6 (1H).

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de ivabradina



Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de HCl de dehidro-ivabradina = 503,03	50 g	0,099	-
Pd/C 5% (50% humectado)	5 g	-	-

Se disuelven 50 g de clorhidrato de dehidro-ivabradina (II) en 500 ml de metanol y se cargan en el autoclave previamente inertizado con nitrógeno. Se añaden 5 g de catalizador y se carga hidrógeno a una presión de 400-500 kPa. Se deja la reacción a 30-35°C durante aproximadamente 18 horas. Con TLC o HPLC se comprueba la desaparición del material de partida. El disolvente se evapora a presión reducida hasta que quede seco; el residuo se reduce con 150 ml de acetonitrilo y el disolvente vuelve a eliminarse a presión reducida. El residuo se reduce con 1250 ml de acetonitrilo para llevar a cabo la cristalización del compuesto deseado con una pureza HPLC superior al 99,5%.

Producción 80%.

Ejemplo 4

Cristalización de clorhidrato de ivabradina

Se disuelven 40 g de clorhidrato de ivabradina (I) en 1000 ml de acetonitrilo. El producto húmedo se lava sobre un panel con 200 ml de acetona. El producto es molido en acetona a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se filtra, se lava ulteriormente con 400 ml de acetona y se seca a 60°C durante aproximadamente 24 horas, dando el compuesto base con una pureza HPLC superior al 99,9%.

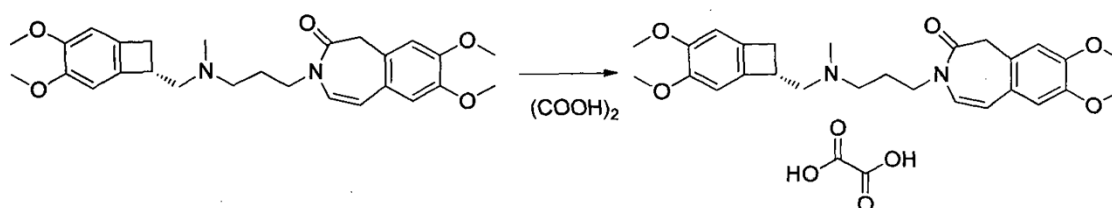
(LC-MS : $MH^+ = 469$)

1H -RMN (D_2O): 2,05 (2H); 2,62 (1H); 2,85 (3H); 2,95 (2H); 3,05 (2H); 3,1-3,2 (2H); 3,35 (1H); 3,5-4,00 (7 H); 3,55 (3H); 3,72 (3H); 3,76 (3H); 3,88 (3H); 6,58 (1H); 6,65 (2H); 6,73 (1H).

^{13}C -RMN: 23,1, 31,5, 34,9, 37,0, 40,5, 40,9, 44,0, 47,1, 51,8, 55,4, 56,0, 59,4, 106,9, 107,8, 113,5, 113,6, 123,1, 127,8, 134,9, 146,4, 147,3, 148,6, 149,7, 176,4.

Ejemplo comparativo A

A' - Preparación de oxalato de dehidro-ivabradina



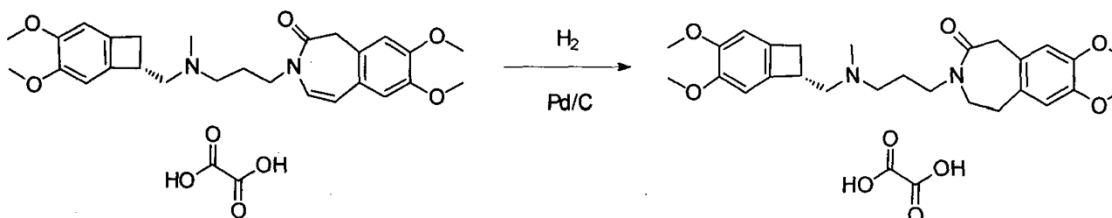
Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de dehidro-ivabradina = 466,57	620 g	1,33	1
Metanol	1240 ml	-	-
Metanol	6760 ml	-	-
Pm de ácido oxálico dihidratado = 126,0	168 g	1,33	1
Metanol	500 ml	-	-

En un reactor se disuelven 168 g de ácido oxálico dihidratado en 6760 ml de metanol, la mezcla se calienta hasta 45-50°C hasta su completa disolución. Se añade una solución de 620 g de dehidro-ivabradina (III) en 1240 ml de metanol y se la deja a una temperatura de 45-50°C durante aproximadamente 1 hora. Se añade un cebador de oxalato de dehidro-ivabradina y la mezcla es dejada para que se recupere a temperatura ambiente. A continuación, es enfriada hasta los 0-5°C durante 1 hora y el producto es filtrado. Se lava el sólido blanco sobre un panel con 500 ml de metanol y se recristaliza disolviéndolo en 13 volúmenes de metanol. Se obtienen 465 g de sal oxálica de dehidro-ivabradina.

Producción: 63%

(LC-MS : $MH^+ = 467$)

A'' - Hidrogenación de oxalato de dehidro-ivabradina



Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de sal oxálica de dehidro-ivabradina = 556,60	10 g	0,018	1
Metanol	200 ml	-	-

Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pd/C 5% (50% humectado)	0,8 g		
Metanol	20 ml	-	
Isopropanol	100 ml		-
Isopropanol	10 ml		

Se cargan 10 g de sal oxálica de dehidro-ivabradina, 200 ml de metanol y 0,8 g de catalizador en un autoclave previamente inertizado con nitrógeno. Se carga hidrógeno hasta una presión de 500 kPa, y la mezcla de reacción es calentada hasta los 55-60°C. La evolución de la reacción se comprueba por medio de HPLC o TLC.

La reacción se completa después de aproximadamente 7 horas. El autoclave se descarga, el catalizador se filtra en un panel de celita, y el panel se lava con 20 ml de metanol. El filtrado se evapora a presión reducida y se añaden 100 ml de isopropanol mientras la mezcla se calienta hasta 40-45°C durante aproximadamente 1 hora. Se la deja recuperar a 20°C y el sólido obtenido es filtrado. Se obtienen 7,7 g de sal oxálica de ivabradina.

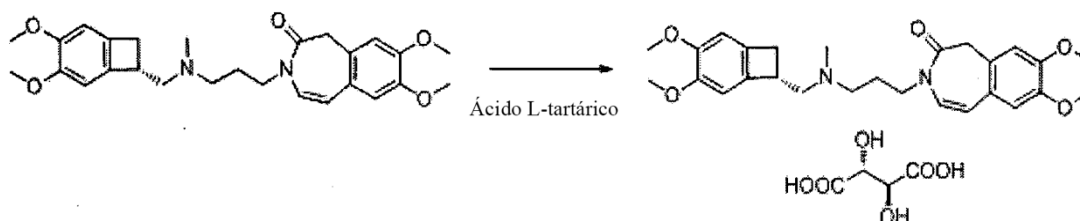
Pureza HPLC: 98,5%

Producción: 77%

(LC-IVIS : $MH^+ = 469$)

Ejemplo comparativo B

B' - Preparación de L-tartrato de dehidro-ivabradina



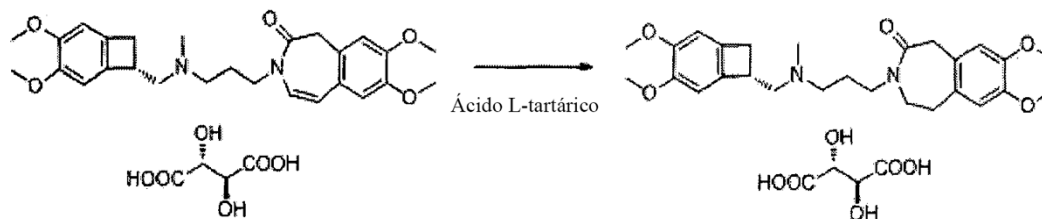
Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de dehidro-ivabradina = 466,57	24 g	0,05	1
MIBK	960 ml	-	-
Pm de ácido L-tartárico = 150,09	8,2 g	0,05	1
Acetona	164 ml		
MIBK	80 ml	-	-
Acetona	40 ml		

Se cargan en un matriz 24 g de dehidro-ivabradina disuelta en 960 ml de MIBK. Se añade gota a gota una solución de 8,2 g de ácido L-tartárico en 164 ml de acetona y se la deja bajo agitación durante aproximadamente 1 hora. El precipitado es filtrado y lavado con una mezcla disolvente hecha de 80 ml de MIBK y 40 ml de metanol. Se obtienen 26 g de un producto seco.

Producción: 84%

(LC-MS : $MH^+ = 467$)

B'' - Hidrogenación de L-tartrato de dehidro-ivabradina



Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
-----------	--------	-------	--------

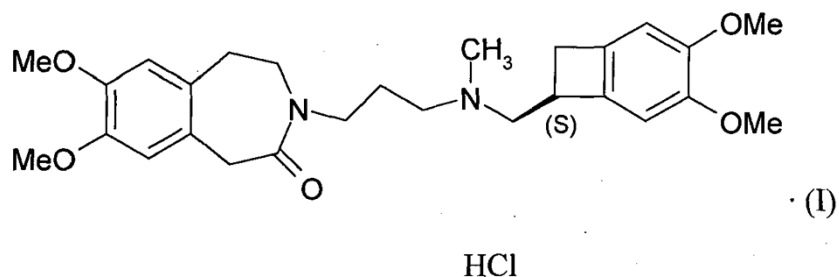
Reactivos	Gramos	Moles	Equiv.
Pm de L-tartrato de dehidro-ivabradina = 616,66	17g	0,027	
Metanol	225 ml		
Pd/C 5% (50% humectado)	1,7 g		
Metanol	30 ml		
Acetato etílico	30 ml		
Acetato etílico	10 ml		

Se cargan 17 g de sal L-tartárica de dehidro-ivabradina, 255 ml de metanol y 1,7 g de catalizador en un autoclave previamente inertizado con nitrógeno. Se carga hidrógeno hasta una presión de 500 kPa, y la mezcla de reacción es calentada hasta 35-40°C. La evolución de la reacción es comprobada por medio de HPLC o TLC.

- 5 La reacción se completa después de aproximadamente 22 horas. El autoclave se descarga, el catalizador se filtra en un panel de celita, y el panel se lava con 30 ml de metanol. El filtrado se evapora a presión reducida y el sólido se reduce con 30 ml de acetato etílico. La mezcla se calienta hasta 30-35°C; después de 1 hora, se recupera a temperatura ambiente y el sólido es filtrado. El producto se lava sobre un filtro con 10 ml de acetato etílico y el producto es secado. Se obtienen 12 g de sal L-tartárica de ivabradina.
- 10 Producción: 72%
- Pureza HPLC: 98,9%
- (LC-MS : $MH^+ = 469$)
- 15 Según se puede observar, con respecto a los resultados obtenidos con la sal clorhidrato, las reacciones documentadas en los ejemplos comparativos proporcionaron, además de un rendimiento menor, también una menor pureza de los compuestos (medida por HPLC). Una persona con un dominio normal de la técnica sabe perfectamente que, en el campo farmacéutico, se solicitan valores muy altos de pureza y, por lo tanto, se considera que un punto porcentual de pureza (medida por HPLC) es sumamente importante para tales compuestos, que, si no,
- 20 no podrían ser usados como tales, sino que deberían ser sometidos a reiteradas purificaciones hasta que logren la pureza solicitada por los estándares farmacéuticos, resultando en un aumento de las cargas de trabajo y de los costes de producción industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar clorhidrato de ivabradina de fórmula (I)



que comprende la hidrogenación de clorhidrato de 3-[3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]metilamino]propil]-1,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2H-3-benzazepin-2-ona en un disolvente seleccionado de un alcohol inferior C1-C4.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque dicha hidrogenación de la invención se lleva a cabo con hidrógeno gaseoso.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque dicho disolvente es metanol.

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4 caracterizado porque dicho catalizador es Pd/C.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 40°C.

7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el clorhidrato de ivabradina así obtenido es convertido en ivabradina mediante hidrólisis.