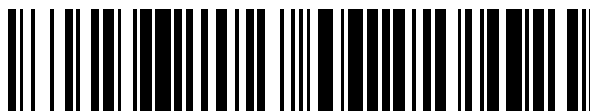


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 805**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2011 PCT/HU2011/000044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11138625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11724733 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2566850**

54 Título: **Procedimiento industrial para la síntesis de la sal de hidrobromuro de la ivabradina**

30 Prioridad:

07.05.2010 HU 1000245

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

12.07.2018

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömr i út 19-21.
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**UJVÁRI, VIKTOR;
BÓDI, JÓZSEF;
FARAGÓ, JÁNOS;
SZÖKE, KATALIN;
FAIGL, FERENC;
NÉMET, ZOLTÁN;
TEMESVÁRI, KRISZTINA;
KISS, RÓBERT;
MÁTRAVÖLGYI, BÉLA;
KASSAI, FERENCNÉ y
KISS-BARTOS, DOROTTYA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 675 805 T3

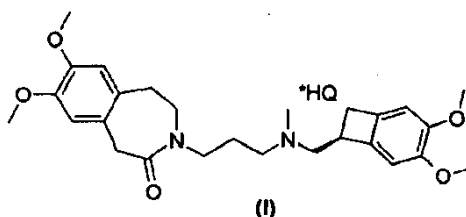
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la síntesis del hidrobromuro de la ivabradina de fórmula (I)



5 (en donde HQ = HBr),

cuyo nombre químico es: hidrobromuro de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona, partiendo del 3-(2-bromo-4,5- dimetoxi-fenil)-propionitrilo de formula (II) y sus nuevos compuestos intermedios.

10 La invención se refiere también a una determinada forma cristalina del hidrobromuro de la ivabradina.

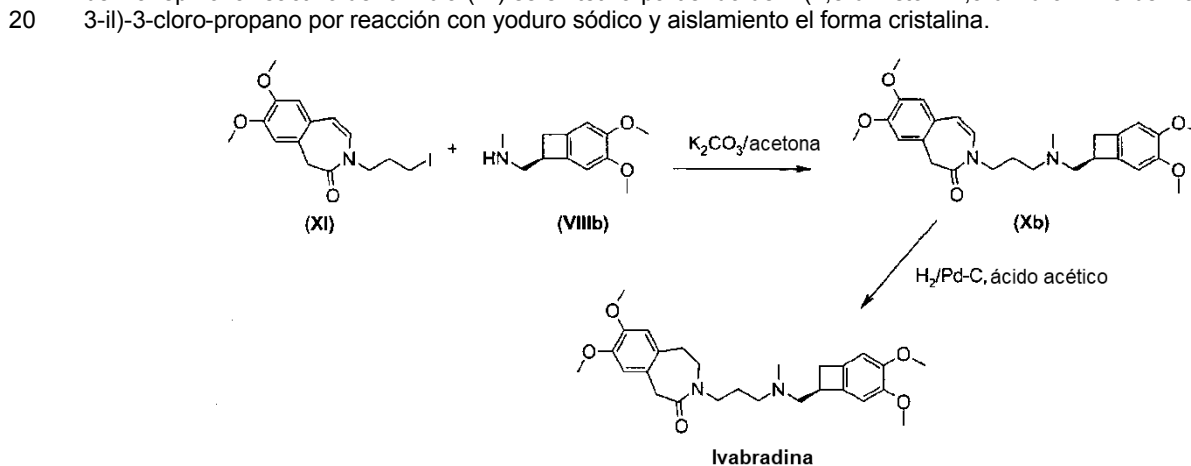
Antecedentes de la invención

La ivabradina de fórmula (I) es un fármaco alternativo para el tratamiento de la angina de pecho estable en caso de intolerancia o contraindicación para los bloqueantes de receptores beta.

La primera síntesis de la ivabradina de fórmula (I) se describe en la patente de Servier EP 534859.

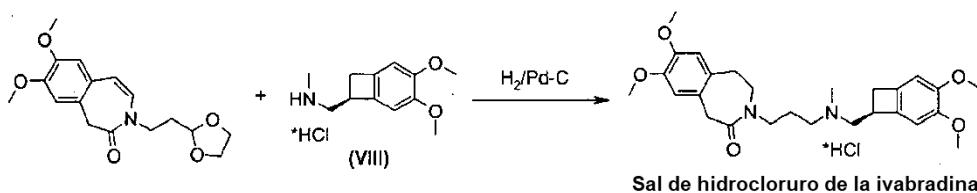
15 Según este procedimiento el derivado intermedio de yodopropil-benzazepinona de fórmula (XI) se hace reaccionar con ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIIIb) y el producto obtenido de fórmula (Xb) deshidro-ivabradina además se hidrogena.

Según los métodos conocidos, descritos, p. ej., en: documento US4490369, el derivado de yodopropil-benzazepinona reactivo de fórmula (XI) se sintetiza partiendo de 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-on-3-il)-3-cloro-propano por reacción con yoduro sódico y aislamiento el forma cristalina.



La patente de Servier US 7176197 B2 describe la síntesis de la ivabradina de fórmula (I) y el compuesto intermedio clave es el hidrocloreuro de amina de fórmula (VIII).

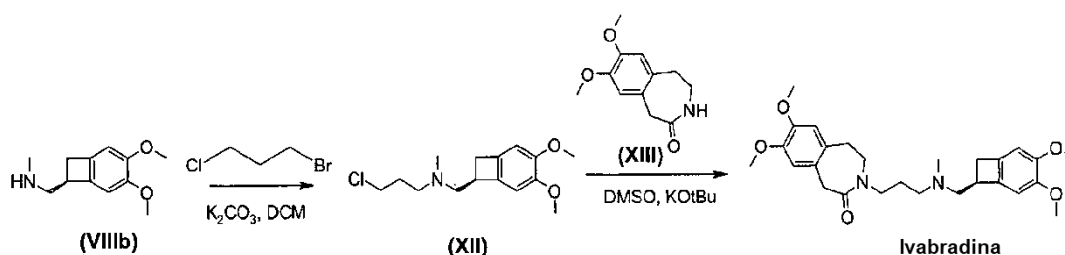
25 Según este procedimiento la ivabradina de fórmula (I) se prepara por alquilación reductora en presencia de hidrógeno y catalizador de Pd/C partiendo del compuesto de fórmula (VIII) con un aldehído protegido, p. ej.: 3-(2-[1,3]-dioxolan-2-il-etil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona en una etapa. En paralelo, el resto de dihidro-benzazepina se satura a la estructura de tetrahidro-benzazepina durante el procedimiento.



El documento WO 2008 65681 PCT de Cadila describe un método sintético alternativo de la ivabradina de fórmula (I).

El intermedio clave de este procedimiento es el derivado de metilamino-metil-ciclobutano de fórmula (VIIIb) que se hace reaccionar con el 1-bromo-3-cloro-propano a la amina terciaria de fórmula (XII). Después, la sal de potasio de la lactama de fórmula (XIII) se alquila con el derivado de cloro-propil-metil-amina obtenido.

Según, p. ej.: la patente US4490369 el anillo de azetidina también se puede producir en condiciones de alquilación de la cloropropil-amina terciaria de fórmula (XII).



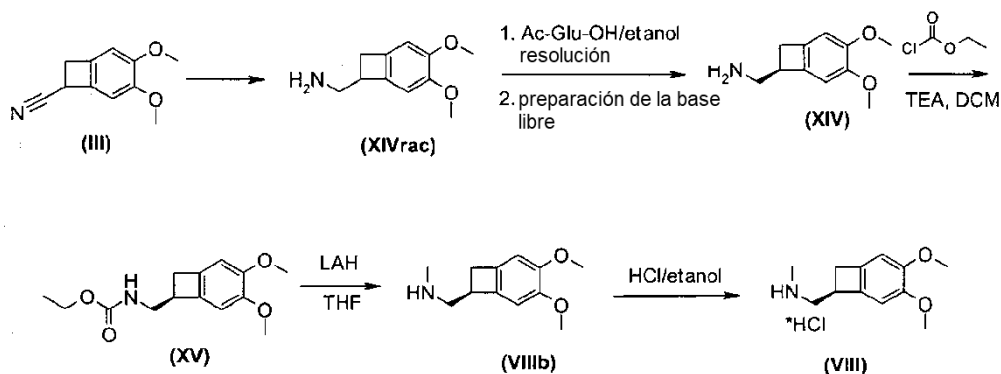
El intermedio clave de los procedimientos anteriores es el enantiómero puro ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIIIb).

La patente EP 534859 describe la preparación de este compuesto en forma de enantiómero puro. Según este procedimiento el compuesto de fórmula (VIIIb) se prepara a partir de la forma racémica por resolución con ácido d-canforsulfónico.

La sal canforsulfónica se purifica por recristalizaciones repetidas hasta que se obtiene una pureza de ee de 99%.

Según sus ejemplos, la relación de enantiómeros S/R es solo de 84/16 y el rendimiento es solo de 40%.

La solicitud de patente de Servier WO 2005 123659 PCT describe un nuevo procedimiento para preparar el enantiómero puro del derivado de metilamino-metil-benzociclobutano de fórmula (VIII).



El derivado de aminometil-benzociclobutano racémico de fórmula (XIVrac) se prepara por reducción del compuesto de nitrilo de fórmula (III).

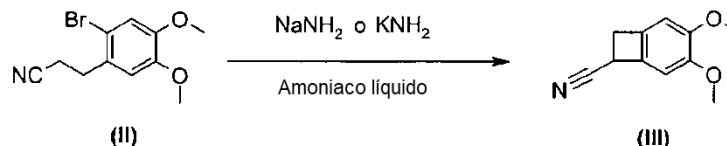
La sal diastereoisómera se obtiene por resolución de la amina racémica mediante el ácido N-acetil-L-glutámico y después la sal se purifica por recristalización.

El compuesto intermedio de fórmula (XV) se prepara a partir del compuesto enantiómero puro de fórmula (XIV) y el uretano formado de fórmula (XV) se reduce mediante hidruro de litio y aluminio (LAH).

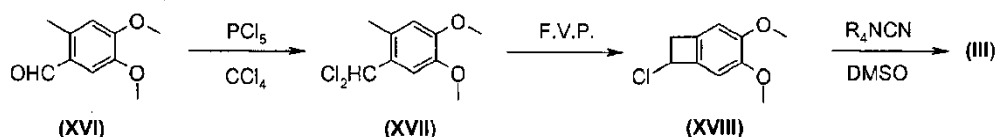
El rendimiento de la resolución aumenta a aproximadamente: 35-40%, el agente de resolución usado es más barato que el ácido d-canfórico, sin embargo se pierde 60% de la amina racémica (XIVrac) durante la resolución, puesto que no se regenera el (R)-aminometil-benzociclobutano.

El intermedio clave de la ivabradina: el compuesto ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIIIb) y sus sales, se preparan según los procedimientos anteriores partiendo principalmente del compuesto de carbonitrilo de fórmula (III). La síntesis del compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo de diferentes formas.

- 5 Según, p. ej.: la patente US 4618683 el material de partida es el 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-propionitrilo. Se usa amida de metal alcalino inflamable y sensible a la humedad (p. ej.: de sodio o potasio) para la reacción en amoniaco líquido a temperatura baja (en general a temperatura de reflujo del amoniaco: -33°C).



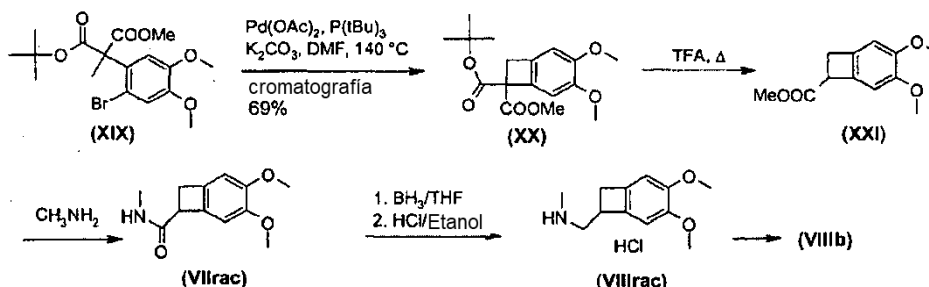
- 10 En la publicación de *Tetrahedron Letters*, Vol.23, No.36, 3669-3672, 1982, se describe el estudio de la pirólisis a vacío ultrarrápida (F.V.P.) de cloruros de 2-metil-bencilo. En los ejemplos, también se describe la preparación del compuesto de nitrilo de fórmula (III). El compuesto de 2-metil-4,5-dimetoxibenzaldehído de fórmula (XVI) se hace reaccionar con el pentacloruro de fósforo corrosivo para dar el compuesto de dicloruro de bencilideno de fórmula (XVII). El compuesto de dimetoxi-benzociclobutano de fórmula (XVIII) se obtuvo por pirólisis del compuesto de fórmula (XVII) a baja presión (0,1 mbar) y a alta temperatura con 60% de rendimiento. El compuesto intermedio clave de fórmula (III) se obtiene por sustitución del átomo de cloro por grupo ciano usando cianuro de tetraalquilamonio (R₄NCN). El rendimiento es 38% de rendimiento.



- 20 La solicitud de patente de Servier US 2010 16580A1 describe la preparación de derivados de benzociclobutano. En su procedimiento el derivado de éster bromofenil-malónico de fórmula (XIX) se cicla al diéster de fórmula (XX) mediante catálisis con paladio con 69% de rendimiento.

El diéster de fórmula (XX) se purifica por cromatografía y después se trata con ácido trifluoroacético seguido de descarboxilación para dar el éster del ácido dimetoxi-benzociclobutenoico de fórmula (XXI).

- 25 Este éster se hace reaccionar con disolución acuosa de metilamina para formar la amida de fórmula (VIIrac). Esta amida de fórmula (VIIrac) se reduce con el complejo de borano/THF y la amina secundaria formada de fórmula (VIIIrac) se aísla como su sal de hidrocloreuro.



- 30 Solo se conocen algunas sales inorgánicas u orgánicas de ivabradina (I). La sal de hidrocloreuro se describe en la patente de Servier EP 534859.

Servier publicó más patentes que reivindican polimorfos y formas de hidrato de la ivabradina (WO 2005/110993, WO 2006/092491, WO 2006/092492, WO 2006/092493, WO 2006/092494, WO 2007/042656, WO 2007/042657).

Según estas, la ivabradina-HCl existe en forma de al menos un anhidrato estable y tres hidratos diferentes y las mismas formas de hidrato deshidratadas metaestables.

- 35 Sales adicionales de ivabradina conocidas son el hidrobromuro (WO 2009/124940) y el oxalato (WO 2008/146308).

El documento CN 1016711265 describe la resolución quiral del ácido 4,5-dimetoxibenzociclobuteno-carboxílico con (R)-alfa-metilbencilamina (es decir, R-(+)-1-feniletilamina), en la preparación del hidrocloreto de ivabradina.

5 La presente invención de WO 2010/023383 se refiere a un procedimiento para la resolución óptica del (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il)nitrito de fórmula (I) por cromatografía quiral y a su aplicación en la síntesis de la ivabradina, de sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable y a sus hidratos.

El documento WO 2009/153461 se dirige a un procedimiento para la síntesis de 7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona, y aplicación en la síntesis de ivabradina y sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente estable.

Breve descripción de la invención

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis del hidrobromuro de ivabradina de fórmula (I) con HQ = HBr, cuyo nombre químico es: hidrobromuro de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona, caracterizado porque

15 el 3-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilo de fórmula (II) se cicla con la alquilamiduro alcalino de fórmula $M-NR^4R^5$ (R^4 y R^5 son hidrógeno, grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, grupo alquilo sustituido respectivamente o R^4 y R^5 son grupo alquilideno C_4-C_6 que puede ser un anillo de heterociclo insaturado. R^4 y R^5 juntos también pueden ser un grupo alquilideno C_4-C_6 que puede formar un anillo de heterociclo con nitrógeno y M es un metal alcalino), y

el compuesto 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) obtenido se hidroliza,

20 el compuesto ácido 3,4-dimetoxi-biciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (IV) obtenido se resuelve con la base quiral $R^1R^2R^3N^+$ en donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, alquilo C_1-C_4 quiral o aquiral, alquilo quiral o aquiral sustituido, arilalquilo quiral o aquiral, respectivamente. La base quiral $R^1R^2R^3N$ también puede ser un alcaloide natural o la mezcla, sus derivados o la mezcla de sus derivados,

en el caso de que la sal diastereoisómera (Vb) cristalice, entonces el ácido carboxílico de fórmula (Vib) se libera de la sal diastereoisómera cristalina de fórmula (Vb) obtenida

25 o en el caso de que la sal diastereoisómera de fórmula (Va) cristalice, entonces se obtiene el ácido carboxílico enantiómero de fórmula (Vib) a partir del filtrado,

el correspondiente cloruro de ácido del compuesto ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (Vib) se forma in situ y sin aislar se hace reaccionar con metilamina,

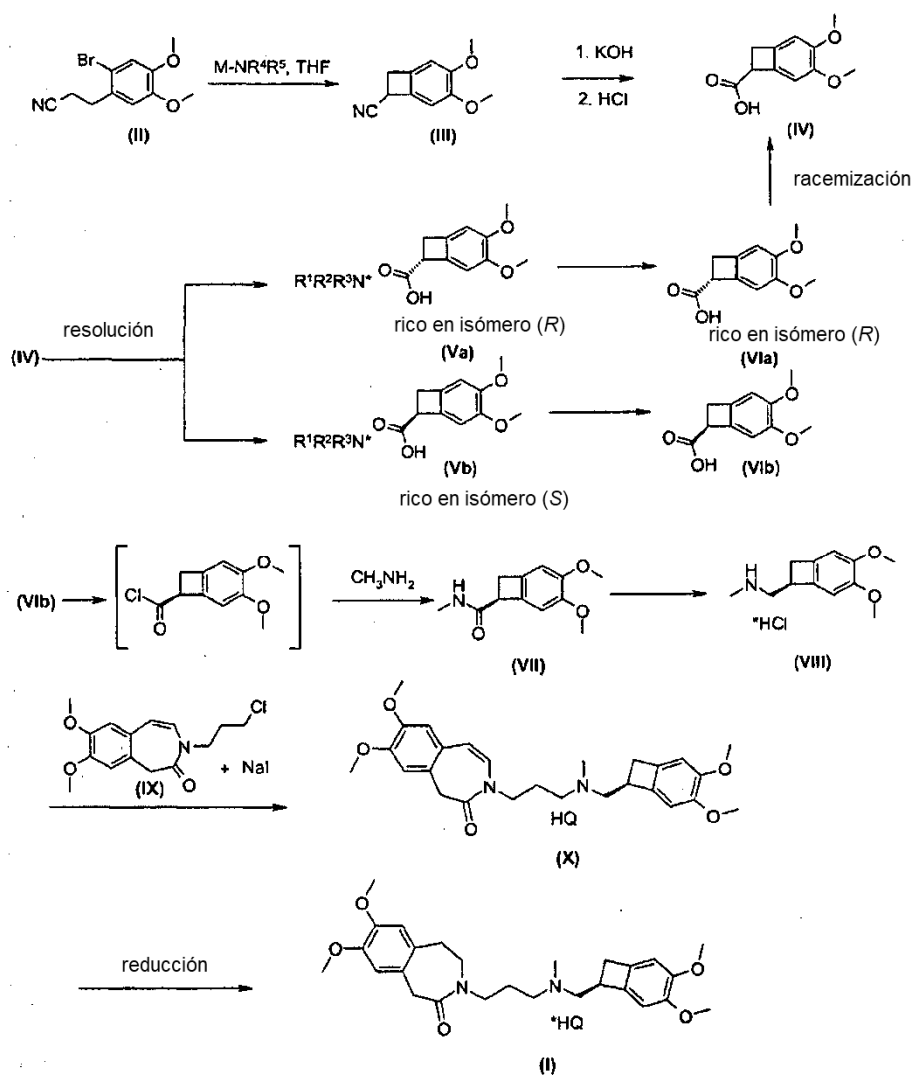
la metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VII) obtenida se reduce

30 y se aísla el hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII), y se hace reaccionar con el 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-on-3-il)-3-cloro-propano de fórmula (IX)

y la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) obtenida se aísla en forma de una sal de adición de ácido de fórmula general HQ con HQ = NHO_3 o $(COOH)_2$ y se purifica por recristalización.

35 y a partir de la sal de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) se libera la base con K_2CO_3 con o sin aislamiento,

la base se somete a hidrogenación catalítica con catalizador de Pd-C en un disolvente etanol o metanol a la presión de 1-15 bar a temperatura de 25-100°C, después se aísla la sal de hidrobromuro de ivabradina de fórmula (I), en donde se lleva a cabo la cristalización del hidrobromuro de ivabradina enfriando la disolución de metanol o etanol.



En otro aspecto, la presente invención se refiere también a la sal de hidrobromuro de la ivabradina de fórmula (I) (HQ=HBr) cristalina, caracterizada por al menos una de las siguientes características: las reflexiones en XRPD medidas a aproximadamente: 5,0; 17,8; 18,5; 22,6; 23,8 y 25,0 °2θ, bandas de absorción de IR medidas a aproximadamente: 2930; 1664; 1522; 1463; 1219; y 1105 cm⁻¹, bandas de absorción de Raman medidas a aproximadamente: 2948; 2909; 1607; 1588; 1317 y 701 cm⁻¹.

Descripción detallada de la invención

El objetivo de la invención es eliminar las desventajas de los procedimientos sintéticos conocidos.

De acuerdo con esto, se elabora una nueva síntesis de sales de ivabradina de fórmula (I) con alta pureza usando nuevos compuestos intermedios y métodos químicos que se pueden aumentar de escala, para obtener nuevas sales de ivabradina fórmula (I).

Para la formación del anillo de ciclobutano se usa una nueva reacción de cierre de anillo. De esta forma se evitan las condiciones de reacción extremas y el uso de productos químicos peligrosos.

Durante los experimentos se encontró que el ciclobutano-carbonitrilo de fórmula (III) se puede preparar por la reacción del 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-propionitrilo de fórmula (II) con reactivos organometálicos (preferiblemente con sales alcalinas primarias o secundarias) con buen rendimiento.

Además, se encontró que haciendo reaccionar el ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico racémico de fórmula (IV) conocido (p. ej.: documento US4618683) con varias bases quirales, se puede obtener la sal del ácido (R)- o (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico con >80% de pureza.

La sal del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico se puede purificar por cristalización simple para obtener el producto con alta pureza química y óptica.

El ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (V**ib**) se puede preparar a partir de su sal por liberación del ácido.

5 En el caso de que el enantiómero (S) del ácido carboxílico de fórmula (V**ib**) esté enriquecido en el filtrado de la formación de la sal, el enantiómero de fórmula (V**ib**) se puede obtener por recristalización de la mezcla de los isómeros de fórmula (V**ib**>V**ia**) o por precipitación selectiva de la disolución acuosa de la sal alcalina de la mezcla.

La mezcla de compuestos de fórmula (V**ia**-V**ib**) se trata con base y después este ácido racemizado de fórmula (V**IV**) se resuelve de nuevo.

10 Además, la N-metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (V**II**) que se obtiene a partir del ácido carboxílico de fórmula (V**ib**) se puede purificar por recristalización simple y de esta forma se puede preparar la metilamida de fórmula (V**II**) con pureza enantiomérica de >99,8% de ee.

El metil-aminometil-hidrocloruro puro de fórmula (V**III**) se puede preparar por reducción del enantiómero puro de la amida de fórmula (V**II**) con rendimiento alto y sin racemización.

De esta forma la ivabradina de fórmula (I) y sus sales se pueden preparar industrialmente usando un procedimiento económico y de menos etapas de síntesis.

15 La síntesis de las nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente activo proporciona una nueva oportunidad para mejorar las propiedades físicas de un producto farmacéutico. Aumenta el repertorio de materiales que tiene disponible un investigador de formulación para diseñar, por ejemplo, una forma farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigido u otra característica deseada.

20 Se puede preferir una sal y/o polimorfo diferente para la producción a gran escala, p. ej., debido a su mayor solubilidad y/o mejores propiedades de fluidez y filtración, y por otra parte puede tener una farmacocinética superior.

A temperatura ambiente la ivabradina es un material viscoso, como miel, semitransparente. La purificación y su uso tecnológico son extremadamente difíciles.

Un experto cualificado sabe que la formación de la sal puede superar dichos problemas.

25 Las nuevas estructuras obtenidas por formación de la sal pueden tener nuevas relaciones energéticas que den como resultado mayor punto de fusión y mayor estabilidad, y por lo tanto el material se convierte en más adecuado para el uso farmacéutico.

Como se ha mencionado antes, solo se han descrito 3 sales de adición de ácido de la ivabradina (I) en la técnica anterior (cloruro de hidrógeno; bromuro de hidrógeno y oxalato).

30 La formación de nuevas sales de ivabradina abre nuevas posibilidades para el uso farmacéutico de este ingrediente activo. Nuevas sales pueden tener mejores propiedades de disolución, cuya ventaja específica solo puede surgir en su uso tecnológico. Nuevas sales pueden mostrar mayor estabilidad y/o mejor compatibilidad con excipientes de formulaciones específicas; sin embargo, estas propiedades no se pueden prever. El conocimiento de las nuevas propiedades fisicoquímicas de nuevas sales aumenta el repertorio que tiene el investigador en formulación para desarrollar fármacos nuevos e innovadores.

35 Nuevas formas sólidas (polimorfos, hidratos y otros solvatos, así como forma amorfa) de diferentes sales implican ventajas prácticas similares. En algunos casos, diferentes formas sólidas del mismo compuesto difieren entre sí tanto con respecto a sus propiedades tecnológicas, fabricación y uso, como si fueran formas sólidas de diferentes compuestos. Por lo tanto, se puede predecir que dicha forma sólida tendrá ventajas específicas frente a las otras.

40 De acuerdo con el hecho de que la ivabradina es una base relativamente fuerte, se podría haber pensado que forma sales fácilmente con ácidos orgánicos e inorgánicos.

Sin embargo, la exhaustiva investigación de los autores de la invención, puso de manifiesto que la mayoría de los ácidos forman un producto de sal amorfo con la base libre, y no se podía obtener la forma cristalina de estas sales.

Esto puede explicar el hecho de que solo se conozcan en la técnica anterior las tres sales cristalinas de la ivabradina mencionadas.

45 Sin embargo, se encontró sorprendentemente que pocas de estas nuevas sales de ivabradina se podían forzar a la cristalización. Además, se ha encontrado sorprendentemente que las sales de hidrobromuro y oxalato conocidas existen en diferentes formas polimórficas, y solo unas pocas de ellas tienen la estabilidad fisicoquímica adecuada necesaria para el uso farmacéutico.

50 Se describen las formas amorfas y de hidrato del hidrobromuro de ivabradina en la solicitud de patente WO 2009 124940 PCT.

De acuerdo con la reproducción de los ejemplos descritos en esta solicitud de patente, se ha encontrado que el hidrobromuro de ivabradina está en forma cristalina de monohidrato.

Sorprendentemente se ha encontrado que por recristalización del monohidrato en un disolvente anhidro se obtiene una nueva forma de anhidrato.

- 5 Las propiedades fisicoquímicas de esta nueva forma de anhidrato son diferentes de la forma descrita en el documento WO 2009 124940. Su mayor solubilidad acuosa puede ser ventajosa en diferentes procedimientos tecnológicos.

El nuevo hidrobromuro de ivabradina tiene un punto de fusión mayor y por lo tanto es una forma cristalina más estable.

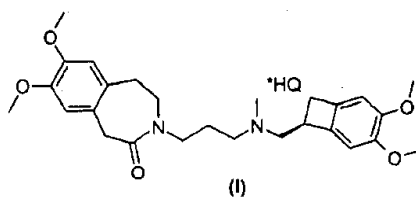
- 10 Por comparación, el punto de fusión de la forma gamma de la ivabradina-HCl, que es el principio activo farmacéutico del fármaco lanzado Procoralan, es 110-130°C. El punto de fusión del hidrobromuro de ivabradina es 185°C.

Aunque el punto de fusión de la forma alfa del hidrocloreuro de ivabradina es mayor (aproximadamente 195°C), esta forma es higroscópica; es delicuescente a una humedad relativa superior a 60%, y entonces cristaliza en otra forma sólida.

- 15 La sal de ivabradina según la presente invención no es higroscópica, su estructura cristalina es estable incluso al 80% de humedad.

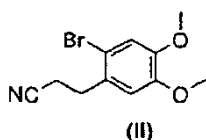
La sal de hidrobromuro de la ivabradina de fórmula (I) según la invención, es una nueva sustancia química cristalina estable que se puede usar para el aumento de escala económico y para la formulación de ingredientes activos farmacéuticos en fármacos.

- 20 La invención se refiere al siguiente procedimiento de sales de ivabradina de fórmula (I), cuyo nombre químico es:



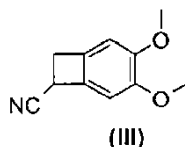
sales (bromuro) de 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepina-2-ona, caracterizado porque

- a) el 3-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilo de fórmula (II)

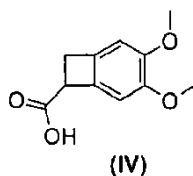


- 25 se cicla con alquilamido alcalino de fórmula $M-NR^4R^5$ con buen rendimiento, en donde R^4 y R^5 son hidrógeno, grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, grupo alquilo sustituido, respectivamente, o R^4 y R^5 son grupo alquilideno C_4-C_6 respectivamente, que pueden ser un anillo heterociclo insaturado. R^4 y R^5 juntos también pueden ser un grupo alquilideno C_4-C_6 que puede formar con nitrógeno un anillo de heterociclo y M es metal alcalino,

- 30 b) el compuesto 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) obtenido se hidroliza,



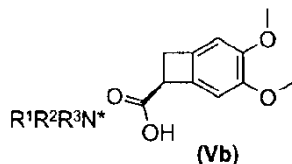
- c) el compuesto ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (IV) obtenido



se resuelve con la base quiral adecuada de $R^1R^2R^3N^+$ en donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 quiral o aquiral, alquilo quiral o aquiral sustituido, arilalquilo quiral o aquiral. La base quiral $R^1R^2R^3N$ también puede ser un alcaloide natural o la mezcla, sus derivados o la mezcla de sus derivados.

A partir de la sal diastereoisómera de fórmula (Vb) cristalina

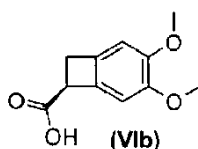
5



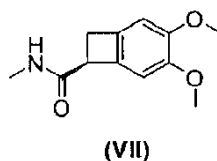
se libera el ácido carboxílico de fórmula (Vib) o si la sal diastereoisómera de fórmula (Va) se cristaliza entonces se obtiene el ácido carboxílico enantiómero de fórmula (Vib) a partir del filtrado,

d) el correspondiente cloruro de ácido del compuesto ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (Vib) se forma in situ y se hace reaccionar con metilamina sin aislar,

10

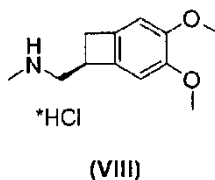


e) la metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VII) obtenida se reduce

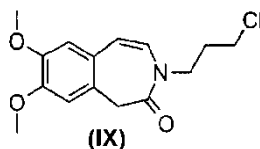


15

y se aísla la sal de hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII),

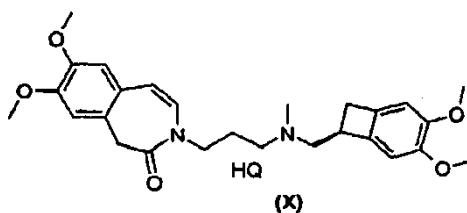


f) El hidrocloreto de la amina de fórmula (VIII) se hace reaccionar con el 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona-3-il)-3-cloro-propano de fórmula (IX)



20

y se aísla la 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil -7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) obtenida



en forma de una sal de adición de ácido de fórmula general HQ (HQ = NHO_3 o $(COOH)_2$) y se purifica por recristalización.

g) a partir de la sal de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0] octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metilamino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) se libera la base con K_2CO_3 con o sin aislamiento,

la base se somete a hidrogenación catalítica con catalizador de Pd-C en un disolvente etanol o metanol a la presión de 1-15 bar a temperatura de 25-100°C, después se aísla la sal de hidrobromuro de ivabradina de fórmula (I), en donde se lleva a cabo la cristalización del hidrobromuro de ivabradina enfriando la disolución de metanol o etanol.

h) ventajosamente la sal se recristaliza para obtener su forma cristalina estable.

El reactivo de la etapa a) preferiblemente es diisopropilamido de litio.

En una realización preferida de la invención el agente de resolución es la cinchonina, el ácido (R)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VIa) se aísla del filtrado, se racemiza y después el racemato se resuelve de nuevo.

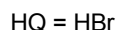
Preferiblemente, se añaden 0,2 -1,2 equivalentes de base quiral de fórmula $R^1R^2R^3N$ al ácido racémico de fórmula (IV).

En una realización más preferida para la reacción, se usan 0,4 - 0,6 equivalentes de base quiral de fórmula $R^1R^2R^3N$.

En otra realización preferida de la reacción, la metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VII) se purifica por recristalización.

En una realización preferida adicional de la reacción, la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) se purifica en forma de oxalato.

La invención también se refiere a las sales de adición de ácido de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (I).



El procedimiento según la invención consiste en las siguientes etapas tecnológicas:

Etapas 1.

El 3-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilo de fórmula (II) (el cual se puede preparar por métodos conocidos, p. ej.: documento US 4618683) se hace reaccionar con alquilamido alcalino de fórmula $M-NR^4R^5$.

R^4 y R^5 son hidrógeno, grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, grupo alquilo sustituido, respectivamente, o R^4 y R^5 son grupo alquilideno C_4-C_6 que puede ser anillo de heterociclo insaturado. R^4 y R^5 juntos también pueden ser un grupo alquilideno C_4-C_6 que puede formar un anillo de heterociclo con nitrógeno y M es un metal alcalino.

El compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar, p. ej., con diisopropilamido de litio (LDA) y se aísla el 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0] octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) obtenido en forma cristalina.

Etapas 2.

El 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) se hidroliza por calentamiento con disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino y el ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0] octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico racémico de fórmula (IV) obtenido, se aísla en forma cristalina.

Etapas 3.

El ácido 3,4-dimetoxi-biciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (IV) racémico se hace reaccionar con la base quiral de fórmula general $R^1R^2R^3N$ en donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, alquilo C_1-C_4 quiral o aquiral, alquilo quiral o aquiral sustituido, arilalquilo quiral o aquiral, respectivamente. La base quiral $R^1R^2R^3N$ también puede ser el alcaloide natural cinchona o la mezcla, sus derivados o la mezcla de sus derivados.

Si la sal diastereoisómera cristalina contiene ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VIb) entonces se libera a partir de un ácido mineral con una pureza enantiomérica de >95% de ee con o sin recristalización.

Este producto se hace reaccionar más con o sin aislar en un disolvente orgánico, preferiblemente en diclorometano en la siguiente etapa 5.

Si el filtrado de la formación de la sal diastereoisómera contiene el ácido enantiómero de fórmula (VIb) entonces la mezcla de isómeros (VIb>>VIa) se obtiene por recristalización o precipitación selectiva de la sal alcalina o de amonio de la mezcla de reacción acuosa.

El enantiómero de fórmula (**Vib**) y la parte racémica se separan, el ácido carboxílico de fórmula (**Vib**) se aísla en forma cristalina o se hace reaccionar adicionalmente sin aislar en un disolvente orgánico, preferiblemente en diclorometano en la siguiente etapa 5.

Etapa 4.

- 5 El ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (**Via**) enriquecido en el isómero (*R*) se obtiene por tratamiento de los filtrados orgánicos de la formación de la sal y/o los de la recristalización (etapa 3) con ácido acuoso.

El enantiómero puro de fórmula (**Vib**) y la mezcla de isómeros de ácidos carboxílicos de fórmula (**Via + Vib**) también se aíslan.

- 10 Estas mezclas de isómeros y el ácido carboxílico enriquecido en el isómero (*R*) se racemizan con una base y se aísla el ácido carboxílico racémico de fórmula (**IV**) después de tratamiento con ácido mineral.

El ácido carboxílico racémico obtenido se usa en la etapa 3 como material de partida. La racemización del ácido carboxílico rico en el isómero (*R*) y la hidrólisis del nitrilo de fórmula (**III**) también se pueden llevar a cabo de forma paralela en la misma mezcla de reacción.

- 15 Etapa 5.

El ácido (*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (**Vib**) se hace reaccionar con un cloruro de ácido inorgánico u orgánico, el cloruro de ácido formado in situ se hace reaccionar con metilamina en una reacción en un solo recipiente.

- 20 La N-metilamida del ácido (*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (**VII**) se obtiene después de cristalización con una pureza >99,8% de ee.

Etapa 6.

- 25 La N-metilamida del ácido (*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (**VII**) se reduce con un complejo de borano y se obtiene el hidrocloreto de la ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (**VIII**). El complejo de metilamina-borano formado se trata con cloruro de hidrógeno en disolvente anhidro. La sal de hidrocloreto de fórmula (**VIII**) se purifica por recristalización.

Etapa 7.

El hidrocloreto de amina de fórmula (**VIII**) se hace reaccionar con derivados de 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona-3-il)-3-cloro-propano de fórmula (**IX**) en presencia de yoduro sódico y una base.

- 30 La 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona así obtenida se hace reaccionar con HNO₃ o (COOH)₂ y se aísla la sal obtenida de fórmula (**X**). El compuesto de fórmula (**X**) se purifica por recristalización.

Etapa 8.

- 35 La sal de la 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (**X**) o su forma de base libre se hidrogena con catalizador de Pd-C en un disolvente de tipo alcohol o ácido acético. La sal de la ivabradina de fórmula (**I**) se obtiene por tratamiento de la mezcla de reacción con ácido HBr que se puede purificar por recristalización.

La descripción detallada de las etapas de la invención:

Etapa 1.

- 40 El 3-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilo de fórmula (**II**) se hace reaccionar con el alquilamiduro alcalino de fórmula general M-NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ son hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilo sustituido, respectivamente, o R⁴ y R⁵ son grupo alquilideno C₄-C₆ que puede ser un anillo de heterociclo insaturado. R⁴ y R⁵ juntos también pueden ser un grupo alquilideno C₄-C₆ que puede formar un anillo de heterociclo con el nitrógeno y M es un metal alcalino) en un disolvente aprótico, preferiblemente en tetrahidrofurano (THF) a la temperatura de -30 - 0°C, preferiblemente a -15 - 10°C.

- 45 El 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0] octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (**III**) se aísla por cristalización en acetato de etilo, toluol, etanol, preferiblemente en etanol.

Etapa 2.

El 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (**III**) se hidroliza por calentamiento con disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino, p. ej.: hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,

preferiblemente calentando con hidróxido de potasio en un disolvente prótico o mezcla de disolventes, preferiblemente en disolución acuosa.

La disolución básica obtenida se acidifica con un ácido mineral acuoso a pH 1 - 5, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso a pH = 3.

- 5 El ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0] octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico racémico de fórmula (IV) obtenido se aísla en forma cristalina.

Etapa 3.

- 10 El ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (IV) racémico se hace reaccionar con la base quiral de fórmula general $R^1R^2R^3N$ en donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 quiral o aquiral, alquilo quiral o aquiral sustituido, arilalquilo quiral o aquiral, respectivamente. La base quiral $R^1R^2R^3N$ también puede ser el alcaloide natural cinchona o la mezcla, sus derivados o la mezcla de sus derivados, p. ej.: cinchonidina, cinchonina, hidrocinchonina y sus mezclas, (R)- o (S)-1-naftil-etilamina (S)- o (R)-1-feniletilamina.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con la mezcla de cinchonina e hidrocinchonina en un disolvente aprótico, preferiblemente en acetato de etilo y se aísla la sal diastereoisómera cristalina precipitada.

- 15 Si la sal diastereoisómera cristalina contiene ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (Vib) se trata con un ácido mineral, y el ácido formado con una pureza enantiomérica de >95% de ee se usa en la siguiente etapa (etapa 5).

- 20 Si el filtrado de la formación de la sal diastereoisómera contiene el enantiómero de fórmula (Vib) entonces la mezcla de isómeros (Vib>>Vla) se aísla y recrystaliza o se purifica por precipitación selectiva de la sal alcalina o de amonio de la mezcla de reacción acuosa.

El enantiómero de fórmula (Vib) y la parte racémica se separan, el ácido carboxílico de fórmula (Vib) se aísla en forma cristalina o se hace reaccionar en la siguiente etapa 5 sin aislar. El disolvente es un disolvente orgánico, preferiblemente diclorometano.

Etapa 4.

- 25 El ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (Vla) enriquecido en el isómero (R) se obtiene por tratamiento de los filtrados orgánicos (disolución en acetato de etilo) de la formación de la sal y recrystalización en la etapa 3, con ácido acuoso, preferiblemente con ácido clorhídrico.

El ácido carboxílico cristalino de fórmula (Vla) se obtiene de la fase orgánica por evaporación y adición de un disolvente apolar, preferiblemente hexano.

- 30 El ácido carboxílico se racemiza por calentamiento en un disolvente prótico, preferiblemente en agua en presencia de un hidróxido alcalino, preferiblemente en presencia de hidróxido potásico.

El ácido carboxílico racémico de fórmula (IV) se aísla por tratamiento con un ácido mineral, preferiblemente con ácido clorhídrico a pH 1 - 5, preferiblemente a pH = 3.

- 35 El ácido carboxílico racémico obtenido se resuelve de nuevo en la etapa 3. La racemización del ácido carboxílico rico en el isómero (R) y la hidrólisis del nitrilo de fórmula (III) también se pueden llevar a cabo de forma paralela en la misma mezcla de reacción.

Etapa 5.

- 40 El ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (Vib) se hace reaccionar con un cloruro de ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente con cloruro de oxalilo sin catalizador o en presencia de catalizador de dimetilformamida en un disolvente aprótico, preferiblemente en diclorometano a la temperatura de 0-80°C, preferiblemente a 0-25°C.

La metilamida de fórmula (VII) obtenida se aísla en forma cristalina y en caso de que se desee, se purifica por recrystalización.

- 45 La N-metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VII) se obtiene con una pureza >99,8% de ee y >95% de rendimiento.

Etapa 6.

La N-metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VII) se reduce con un exceso de 1,5-3 moles de complejo de borano, preferiblemente con un exceso de 2 moles de complejo de borano-tetrahidrofurano a la temperatura de 0-70°C, preferiblemente a 20-40°C.

El exceso de complejo de borano se descompone en un reactivo de tipo alcohol, p. ej.: metanol, etanol, 2-propanol.

El hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII) se obtiene después de hacer reaccionar esta mezcla en un disolvente anhidro, preferiblemente en acetato de etilo, con cloruro de hidrógeno.

- 5 La sal de hidrocloreto de fórmula (VIII) cristalina se obtiene con >88% de rendimiento.

Etapa 7.

- 10 El hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII) se alquila con (1,1 equivalentes en moles) de derivados de 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (IX) en presencia de 2-5 equivalentes en moles, preferiblemente 2,5 equivalentes en moles de yoduro sódico y 5-6 equivalentes en moles de base, preferiblemente 5,5 equivalentes en moles de carbonato potásico en un disolvente aprótico anhidro, preferiblemente en 1-metil-2-pirrolidona (NMP), durante 6-18 horas, preferiblemente durante 8,5 horas, a 40-80°C, preferiblemente a 60°C.

- 15 La base 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona bruta obtenida se hace reaccionar con ácido oxálico o ácido nítrico y se aísla la sal de fórmula (X) obtenida.

El compuesto de fórmula (X) se purifica por recristalización.

Etapa 8.

- 20 La sal de la 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) o su base liberada con una base, preferiblemente con K₂CO₃ con o sin aislamiento, preferiblemente sin aislamiento se hidrogena con catalizador de Pd-C en un disolvente de tipo alcohol a la presión de 1-15 bar, preferiblemente a 10 bar a la temperatura de 25-100°C, preferiblemente a 45°C.

La sal de ivabradina (hidrobromuro) de fórmula (I) obtenida se aísla en forma cristalina y en el caso de que se desee, se purifica por recristalización.

- 25 La sal de ivabradina de fórmula (I) normalmente se obtiene con una pureza >99,5% y >75% de rendimiento.

La cristalización de la forma cristalina de la ivabradina-HBr que se refiere a la invención, se lleva a cabo por enfriamiento de la disolución orgánica, preferiblemente disolución orgánica polar, más preferiblemente disolución en metanol o etanol.

- 30 La cristalización también se puede llevar a cabo por precipitación de la disolución orgánica, preferiblemente disolución orgánica polar, más preferiblemente en metanol o etanol con otro disolvente que disuelve menos el compuesto.

Las ventajas del procedimiento de los autores de la invención son las siguientes:

Este es un procedimiento económico que usa agentes de resolución baratos y/o se pueden regenerar.

Los enantiómeros eficaces de los compuestos intermedios resueltos se pueden obtener por métodos sencillos.

- 35 Se pueden aislar de la sal diastereoisómera cristalina o del filtrado de la formación de sal, dependiendo de los agentes de resolución.

La eficacia de la etapa de resolución también aumenta por racemización del ácido carboxílico intermedio de los otros enantiómeros y la regeneración del compuesto intermedio racémico.

- 40 Se soluciona la preparación del enantiómero puro del hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII) que es segura y se puede usar para aumentar de escala.

La pureza química y enantiomérica de este compuesto intermedio es adecuada para el requisito de alta calidad de los ingredientes activos farmacéuticos.

La síntesis según la invención no necesita condiciones de reacción extremas y etapas tecnológicas, los compuestos intermedios se pueden aislar con métodos sencillos con alto rendimiento y pureza.

- 45 Los productos de los filtrados del procedimiento de resolución se racemizan, los otros enantiómeros se regeneran, por lo tanto aumenta el rendimiento del procedimiento en comparación con procedimientos conocidos.

Se elabora un procedimiento para la regeneración de los agentes de resolución caros.

De acuerdo con los hechos anteriores, las ventajas del procedimiento de los autores de la invención son las siguientes:

- a) Una nueva síntesis con nuevos compuestos intermedios en la que los compuestos intermedios se pueden purificar de forma eficaz por métodos de cristalización simples.
- 5 El ingrediente farmacéutico activo se puede preparar sin reactivos y condiciones tecnológicas extremos con alta pureza óptica y química.
- b) En la primera etapa de la síntesis, el 3-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilo de fórmula (II) se cicló mediante un método nuevo en un disolvente aprótico con alcalinidad a aproximadamente -10°C y el 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) obtenido se aísla en forma cristalina.
- 10 Los procedimientos de ciclación conocidos se llevan a cabo a baja temperatura (-33°C), usando amoníaco líquido o reactivo de amiduro sódico extremadamente inflamable con alto riesgo de polución ambiental. El rendimiento de los procedimientos conocidos es mucho menor (60-65%) en comparación con el procedimiento según la presente invención (80-85%).
- c) El intermedio clave de la síntesis de la ivabradina es el hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII) que se preparó por un nuevo procedimiento partiendo del ácido carboxílico ópticamente activo de fórmula (VIb) como un nuevo compuesto intermedio.
- 15 Se elaboró un nuevo procedimiento para la resolución del ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico racémico de fórmula (IV).
- 20 El ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VIb) se obtuvo mediante este procedimiento con pureza >95% de ee.
- d) El ácido (R)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VIa) y la mezcla de isómeros se racemizó por reacción simple y el ácido racémico se resolvió de nuevo.
- Por este método el ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico racémico se convirtió en el ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VIb) con rendimiento alto.
- 25 e) La ventaja del procedimiento según la invención también es que no es necesaria la preparación del compuesto intermedio con alta pureza óptica porque la metilamida de fórmula (VII) se puede purificar del enantiómero contaminante eficazmente mediante tecnología de recristalización simple.
- f) El oxalato o nitrato de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-ona de fórmula (X) son compuestos intermedios nuevos que se pueden purificar eficazmente con recristalización sencilla con alto rendimiento.
- 30 g) La ivabradina-HBr de fórmula (I) es una nueva forma polimórfica de un compuesto conocido que se puede purificar eficazmente por simple recristalización.
- Se puede usar para la producción a gran escala de ingredientes activos adecuados para formulaciones farmacéuticas.
- 35 Resumiendo, la nueva síntesis según la invención es adecuada para la producción económica, a gran escala, de sales de ivabradina.
- La pureza del ingrediente farmacéuticamente activo obtenido cumple los requisitos de alta calidad de los estándares actuales.

Ejemplos:

- 40 La síntesis según la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos:
- Condiciones de medición aplicadas:
- La pureza óptica se midió por el método de HPLC usando la columna de HPLC CHIRALPAK IA (CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE) 250x4,6 mm 5 µm.
- Para la identificación de los compuestos se usaron espectros de RMN de ¹H.
- 45 Los espectros de RMN de ¹H se obtuvieron en equipos VnmrS Varian NMR system 400 (ill. 500, 800) MHz con criosonda (500 y 800 MHz).
- Los desplazamientos químicos se dan en ppm (partes por millón) comparados con la referencia interna tetrametilsilano.

Para la caracterización de la fase sólida de las formas cristalinas, se usaron mediciones espectroscópicas de difracción de rayos X de polvo (XRPD), infrarrojo (IR) y Raman.

5 Las mediciones de difracción de rayos X de polvo se realizaron en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO usando radiación $\text{CuK}\alpha$ en geometría de reflexión con voltaje de aceleración de 40 kV y corriente anódica de 40 mA a una velocidad de barrido de $0,013^\circ$, con giro del soporte de muestra a 108 revoluciones/s.

Los espectros de FT-IR se midieron en un espectrómetro Thermo Nicolet 6700 FT-IR en pastillas de KBr acumulando 100 barridos con resolución espectral de 4 cm^{-1} .

10 Las mediciones de FT-Raman se llevaron a cabo en un espectrómetro FT-Raman Thermo Nicolet NXR-9650 equipado con un láser de Nd:YAG trabajando a 1064 nm equipado con detector de Ge con enfriamiento con nitrógeno. La potencia del haz de radiación se ajustó a 300 mW o 500 mW; el número de barridos aplicados era 128 o 256 con resolución espectral de 4 cm^{-1} .

Los datos característicos dados deben considerarse con la incertidumbre aceptada por el estado actual de la técnica, por lo tanto, en relación con las mediciones de XRPD "aproximadamente" significa incertidumbre de $\pm 0,2^\circ 2\theta$, y en relación con las mediciones de IR y Raman, "aproximadamente" significa incertidumbre de $\pm 4\text{ cm}^{-1}$.

15 En los ejemplos, ácido ciclobutano-carboxílico significa el ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico.

Ciclobutano-carbonitrilo significa 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo.

El nombre químico de la ivabradina es 3-{3-[[[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona.

20 Deshidro-ivabradina significa 3-{3-[[[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzo[d]azepin-2-ona.

Ejemplo 1.

Preparación de 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3, 5-trieno-7-carbonitrilo (III)

25 En un matraz de 250 ml en atmósfera de argón, se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se enfrió a -10°C y se añadieron gota a gota 33 ml de disolución de butil-litio en hexano 2,5 M mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C . Después la reacción se agitó durante 10 minutos a -10°C . Se añadieron gota a gota 13,0 ml de diisopropilamina (o 10,0 ml de dietilamina) mientras se mantenía la temperatura a -10°C .

Después la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadieron gota a gota 10,0 g de 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-propionitrilo (II) disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro a la disolución a -10°C . La reacción se agitó a -10°C .

30 Después de completarse la reacción, se dejó calentar a 0°C y se añadieron gota a gota 100 ml de ácido clorhídrico 1 M mientras la temperatura se mantenía por debajo de 20°C .

Después de 5 minutos de agitación se separaron las fases. La fase acuosa se lavó dos veces con 50 ml de toluol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1×50 ml de ácido clorhídrico 1 M y 1×50 ml de disolución saturada de cloruro sódico.

35 La fase orgánica se evaporó a vacío hasta 20 g. Se añadieron 20 ml de etanol al residuo y se evaporó a vacío de nuevo hasta 20 g. Se añadieron 30 ml de etanol al residuo y se evaporó de nuevo hasta 20 g.

El residuo se agitó en hielo-agua. El producto se cristalizó, se agitó 30 minutos a $0-5^\circ\text{C}$. Después se filtró y se lavó con etanol. Se secó a vacío a 40°C .

Se obtuvieron 5,55 g del compuesto del título con 80% de rendimiento.

40 Ejemplo 2.

Preparación del ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (IV)

45 Se disolvieron 16,4 g (292 mmol) de hidróxido potásico en 200 ml de agua tratada por intercambio iónico. Se añadieron 36,78 g (194,4 mmol) del 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) a la disolución de hidróxido potásico. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente.

Se añadieron 6,5 g de óxido de aluminio y 0,70 g de carbón a la mezcla agitada. Se agitó durante 5 minutos, se filtró y se lavó con 75 ml de agua tratada por intercambio iónico.

El filtrado se agitó a temperatura ambiente y se añadieron 27,5 ml (330 mmol) de ácido clorhídrico cc. La mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo-agua.

El producto precipitado se filtró, se lavó con 500 ml de agua tratada por intercambio iónico a 0-5°C y se secó a vacío a 55°C.

- 5 Se obtuvieron 38,0 g del compuesto del título con 94% de rendimiento en forma del ácido carboxílico racémico, cristalino, blanco de fórmula (**IV**).

Ejemplo 3.

Preparación de la sal de cinchonina del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (Vb, $R^1R^2R^3N^*=(+)$ -cinchonina)

- 10 Una mezcla de 37,8 g de (181,5 mmol) ácido carboxílico racémico de fórmula (**IV**), 380 ml de acetato de etilo y 21,4 g (72,3 mmol) de (+)-cinchonina de 85% de pureza, se calentó a reflujo durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Después la mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5°C y la suspensión se filtró.

Los cristales se lavaron con 5x40 ml de acetato de etilo frío, se secaron a vacío a temperatura ambiente. El filtrado (**A11**) se regeneró.

- 15 Se obtuvieron 25,4 g (13,8 g (66,5 mmol)) del compuesto del título con 73% de rendimiento (calculado respecto a la mitad del racemato) en forma de la sal de cinchonina del ácido (S)-ciclobutano-carboxílico cristalina, blanca. ed $\approx 96\%$.

RMN 1H δ (ppm) 6,80(s, 1H); 6,78 (s, 1H); 4,12(m, 1H); 3,71(s, 3H); 3,69(s, 3H); 3,25(dd, 2H); 3,17(dd, 2H);

- 20 RMN 1H δ (ppm) 8,85(d, 1H); 8,27(d, 1H); 8,02(d, 1H); 7,74(t, 1H); 7,60(t, 1H); 7,56(d, 1H); 6,08(m, 1H); 5,46(d, 1H); 5,14-5,07(m, 1H); 3,14(m, 1H); 3,09(m, 1H); 2,79(dd, 1H); 2,72(m, 1H); 2,62(m, 1H); 2,26(m, 1H); 1,94(dd, 1H); 1,73(m, 1H); 1,51(m, 1H); 1,37(m, 1H)

RMN 1H δ (ppm) 4,03 (q, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,17 (t, 3H)

Relación molar: ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico:Cinchonina:EtOAc = 2:1:0,4

- 25 Reflexiones de XRPD medidas a: 5,9; 9,4; 10,2; 11,8; 12,6; 13,9; 15,6; 15,8; 17,2; 17,8; 18,8; 19,2; 20,4; 21,4; 22,5; 25,2; 25,9 y 27,1 $^\circ 2\theta$.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3080; 2995; 2930; 2833; 1738; 1712; 1591; 1564; 1485; 1466; 1312; 1206; 1179; 1154; 1071; 984; 935; 851 y 759 cm^{-1} .

Ejemplo 4.

- 30 Preparación del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (VIb) a partir de su sal de cinchonina (Vb, $R^1R^2R^3N^*=(+)$ -Cinchonina)

Se suspendieron 25,5 g de sal de cinchonina del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vb**, $R^1R^2R^3N^*=(+)$ -Cinchonina) en 125 ml de diclorometano.

Se añadieron 40 ml de ácido clorhídrico 3 M, se agitó con intensidad durante 5 minutos y después se separaron las fases.

- 35 La fase orgánica se lavó con 20 ml de ácido clorhídrico 3 M. Las fases acuosas combinadas se lavaron con 3x25 ml de diclorometano.

Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron.

Se obtuvieron 13,81 g del ácido (S)-carboxílico del compuesto del título (**VIb**) en forma de cristales blancos, ee: 96%. $[\alpha]_D^{20}$: +85,2 (20°C, c=1, NaOH 1 M)

- 40 RMN 1H (ppm) V-400 (1H : 400 MHz, DMSO- d_6): 13,01-11,68 ancho (1H); 6,81 s (1H); 6,78 s (1H); 4,13 dd (1H); 3,71 s (6H); 3,27 dd (1H); 3,17 dd (1H)

Ejemplo 5.

Preparación de la sal de (S)-(-)-1-naftil-etilamina del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vb**, $R^1R^2R^3N^*=(S)$ -(-)-1-naftil-etilamina)

- 45 Se disolvieron 1,46 g (7,02 mmol) del ácido carboxílico racémico de fórmula (**IV**) en 16 ml de acetato de etilo con calentamiento y se añadieron 1,602 g (3,51 mmol, 0,5 equiv.) de (S)-(-)-1-naftil-etilamina.

La suspensión de cristales se agitó durante 1 hora sobre un baño de agua a 18°C, después se filtró, se lavó con acetato de etilo (3x2 ml) y se secó.

Se obtuvieron 0,88 g (66% calculado respecto a la mitad del racemato), ee: ≈93 % del compuesto del título.

- 5 Recristalización de la sal: Se calentaron a reflujo 0,68 g (1,69 mmol) de la sal diastereoisómera en 13,4 ml de acetato de etilo con agitación intensa, después se enfriaron, se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (3x2 ml).

Se obtuvieron 0,54 g del compuesto del título con 79% de rendimiento con ee: 99,3%.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 7,99 (1H, d, J 8,5), 7,86 (1H, d, J 8,0), 7,76 (1H, d, J 8,0), 7,60 (1H, d, J 7,0), 7,53 (1H, t, J 7,0), 7,48 (1H, t, J 7,0), 7,41 (1H, t, J 8,0), 6,61 (1H,s), 6,59 (1H, s), 5,11 (3H, s ancho), 4,98 (1H, q, J 6,5), 3,97 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,12 (2H, m), 1,55 (3H, d, J 6,5).

- 10 [α]_D: +15,1 (c 0,6, EtOH)

Reflexiones de XRPD medidas a: 5,3; 10,1; 10,6; 15,9; 16,6; 17,7; 17,8; 18,7; 19,9; 21,2; 23,8; 26,6 y 30,1 °θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3070; 2994; 2933; 2834; 1629; 1571; 1522; 1485; 1391; 1380; 1315; 1206; 1153; 1074; 1011; 991; 854; 838; 804; 779; 740; 613; 439 y 413 cm⁻¹.

Ejemplo 6.

- 15 Preparación del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vib**) a partir de la sal de (S)-(-)-1-naftil-etilamina

Se disolvieron 0,54 g (**Vb**, R¹R²R³N* = (S)-(-)-1-naftil-etilamina) de la sal obtenida en el ejemplo 5, en la mezcla de 8,1 ml de diclorometano y 5,2 ml de agua y se añadieron 1,62 ml de ácido clorhídrico 5 M.

- 20 Se agitó con intensidad durante 20 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x2 ml), se secó con sulfato sódico y se evaporó.

El residuo es el ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vib**) en forma de un sólido blanco.

Se obtuvieron 0,30 g (ee: 99,3%, calculado respecto a la mitad del racemato) del compuesto del título son 56% de rendimiento.

- 25 [α]_D: +61,4 (c:1, MeOH), Op.: 136-142°C.

A partir del filtrado se obtuvieron 0,07 g adicionales, ee: 20%, [α]_D: +11,5 (c:1, MeOH) del ácido carboxílico (**Vib**).

Ejemplo 7.

Preparación del ácido (R)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Via**) a partir de la sal de (S)-(-)-1-naftil-etilamina

- 30 El filtrado de la sal de (S)-(-)-1-naftil-etilamina obtenida en el ejemplo 5, se trató de acuerdo con el ejemplo 6.

Se obtuvieron 0,99 g (134% calculado respecto a la mitad del racemato) del compuesto del título con 56% de rendimiento, con ee: 48,0%. [α]_D: -29,5 (c:1, MeOH).

El ácido ciclobutano-carboxílico obtenido se racemizó según el ejemplo 12.

Ejemplo 8.

- 35 Preparación de la sal de (R)-(+)-1-fenil-etilamina del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vb**, R¹R²R³N* = (R)-(+)-1-fenil-etilamina)

Se disolvieron 0,624 g (3,0 mmol) del ácido carboxílico racémico de fórmula (**IV**) en 6 ml de acetato de etilo con calentamiento y se añadieron 0,145 g (1,2 mmol, 0,4 equivalentes) de (R)-(+)-1-feniletilamina.

- 40 Después la mezcla de reacción se sembró y se enfrió. La suspensión de cristales se agitó durante 2 horas adicionales, se filtró, se lavó con acetato de etilo (3 x 0,5 ml) y se secó.

Se obtuvieron 0,18 g ((46% calculado respecto a 0,4 equiv de agente de resolución) de la sal diastereoisómera pureza ≈92,5% de ee.

Recristalización de la sal: Se calentaron a reflujo 0,17 g (0,52 mmol) de la sal diastereoisómera en acetato de etilo y se enfrió, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetato de etilo (3x0,2 ml).

ES 2 675 805 T3

Se obtuvieron 0,13 g de la sal diastereoisómera cristalina con 70% de rendimiento, con ee: 98,3% de pureza.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 7,26 (5H, m), 6,65 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,40 (3H, s ancho), 4,03 (1H, q, J 6,5), 3,96 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,18 (1H, dd, J 13,5, 5,0), 3,11 (1H, d, J 13,5), 1,39 (3H, d, J 6,5). [α]_D: +36,8 (c 0,6, EtOH).

- 5 Reflexiones de XRPD medidas a: 9,9; 11,2; 12,3; 13,2; 17,8; 18,5; 18,7; 19,0; 19,7; 20,9; 22,8; 23,5; 24,1; 25,7 y 28,4 °2θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3060; 2999; 2980; 2928; 2869; 2829; 2640; 2240; 1648; 1557; 1519; 1485; 1465; 1451; 1396; 1378; 1309; 1206; 1090; 1069; 1012; 984; 852; 843; 776; 755; 710; 560; 545 y 482 cm⁻¹.

El filtrado de la sal diastereoisómera se trató según los ejemplos 6 y 7.

- 10 Ejemplo 9.

Preparación de la sal de cinchonidina del ácido (*R*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Va**, R¹R²R³N* = cinchonidina)

Se disolvieron 20,0 g (96 mmol) del ácido ciclobutano-carboxílico racémico de fórmula (**IV**) y 4,10 g (48 mmol) de cinchonidina en 330 ml de acetona a temperatura de reflujo.

- 15 La disolución cristalizó con enfriamiento.

La suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con acetona fría. El producto se secó a vacío.

Se obtuvieron 18,43 g del compuesto del título con 89% de rendimiento.

El producto se recrystalizó en 200 ml de metil-isobutil-cetona caliente para dar 17,58 g del compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (ppm) (¹H: 500 MHz, DMSO-d₆): 8,86 d (1H); 8,34 d (1H); 8,04 d (1H); 7,74 m (1H); 7,62-7,56 m (2H); 6,79 s (2H); 6,15-4,45 ancho (1H); 5,83 m (1H); 5,50 d (1H); 5,00 d (1H); 4,93 d (1H); 4,12 dd (1H); 3,71 s (3H); 3,69 s (3H); 3,37 m (1H); 3,27-3,14 m (3H); 2,98 dd (1H); 2,62-2,49 m (2H); 2,33-2,26 m (1,4H); 2,06 s (0,66H); 2,00 m (0,22H); 1,81-1,61 m (4H); 1,50 m (1H); 0,85 m (1,32H)

Relación molar: ácido (*R*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico:cinchonidina:metil-isobutil-cetona = 1:1:0,22

- 25 Reflexiones de XRPD medidas a: 6,0; 6,2; 7,4; 11,9; 16,3; 17,1; 17,9; 18,8; 19,2; 20,1; 21,1; 23,6 y 24,7 °2θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3069; 2998; 2931; 2831; 1711; 1593; 1509; 1485; 1465; 1383; 1310; 1207; 1176; 1099; 1070; 1007; 986; 856; 810; 784; 757; 646; 633 y 615 cm⁻¹.

El filtrado se evaporó y se disolvió en 150 ml de acetato de etilo. Se añadieron 50 ml de agua destilada y ácido clorhídrico al 10% ajustando el pH a 3.

- 30 Las fases se agitaron durante 5 minutos y después se separaron. La fase acuosa se lavó con 50 ml de acetato de etilo.

Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron.

Se obtuvieron 11,57 g del ácido (*S*)-carboxílico de fórmula (**Vib**) con ee.: 58% de pureza.

Ejemplo 10.

- 35 Enriquecimiento enantiomérico por recrystalización del ácido (*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vib**)

El ácido carboxílico ópticamente activo de fórmula (**Vib**) se disolvió en etanol caliente y se enfrió. El producto cristalino precipitado se agitó durante 1 hora, se filtró a aproximadamente 27°C, se lavó con etanol y se secó.

- 40 Partiendo de muestras de pureza de ee baja o media, el ácido carboxílico de fórmula (**Vib**) cristalino tiene menor pureza de ee y las aguas madre tienen mayor pureza ee.

Partiendo de muestras con alta pureza de ee, el producto ópticamente puro cristaliza y el producto menos puro permanece en el filtrado.

Ácido carboxílico (<i>Vlb</i>) de partida		Etanol (ml)	Ácido carboxílico (<i>Vlb</i>) cristalino	
Peso	ee ₀		Rendimiento	ee
0,38 g	48,4%	1,0	53%	34%
0,15 g	95,0%	0,4	43%	100%

Ejemplo 11.

- 5 Enriquecimiento enantiomérico por precipitación selectiva del ácido (*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vlb**)

La mezcla de enantiómeros que contiene el ácido carboxílico de fórmula (**Vlb** > **Vla**) se suspendió en una cantidad de agua de diez veces y se añadió una cantidad equivalente de disolución de hidróxido sódico 1 mol/l.

Se añadieron 0,5 equivalentes de ácido clorhídrico (excepto para el último caso en que se añadió primero 90% de ácido clorhídrico).

- 10 El producto precipitado se agitó durante 20 minutos, se filtró, se lavó con agua, se secó (producto I).

El filtrado se acidificó más con ácido clorhídrico y la fracción precipitada se filtró, se lavó con agua, se secó (producto II).

Los valores de ee de estas fracciones se midieron por HPLC. Los siguientes resultados se obtuvieron partiendo del ácido carboxílico de fórmula (**Vlb**) (ee₀).

Ácido carboxílico (<i>Vlb</i>) de partida	Producto I.		Producto II.	
	ee ₀	Rendimiento	ee _I	Rendimiento
30%	19%	6%	59%	49%
42%	60%	28%	35%	70%
47%	58%	25%	30%	75%
70%	52%	72%	28%	62%
87%	89%	93%	6%	72%

- 15

Ejemplo 12.

Racemización del ácido (*R*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico (**Vla**)

El filtrado (**A11**) obtenido en el ejemplo 3, se lavó con 30 ml de ácido clorhídrico al 10% en peso, después tres veces con 15 ml de ácido clorhídrico al 10% en peso.

- 20 Las fases orgánicas se lavaron tres veces con 15 ml de agua tratada por intercambio iónico, después 20 ml de disolución saturada de NaCl.

La fase orgánica se evaporó a vacío hasta suspensión de cristales y se diluyó con hexano.

La suspensión se agitó durante 1 hora en un baño de hielo-agua, después se filtró y se lavó con la mezcla de 15 ml de hexano:acetato de etilo = 2:1.

- 25 La mezcla se agitó durante 1 hora, los cristales precipitados se filtraron y se secaron.

Se obtuvieron 19,67 g (52% calculado respecto al racemato) de ácido carboxílico de fórmula (**Vla**) en forma de cristales blancos.

Se disolvieron 7,96 g (142 mmol) de hidróxido potásico en 97 ml de agua tratada por intercambio iónico. Los 19,66 g (94,4 mmol) del ácido (*R*)-carboxílico de fórmula (**Vla**) obtenidos en este ejemplo se añadieron a la base acuosa.

- 30 La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La racemización se siguió por el método de HPLC quiral.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 13,3 ml (15,9 g, 160 mmol) de ácido clorhídrico cc.

El producto blanco obtenido se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo-agua. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con 243 ml de agua tratada por intercambio iónico a 0-5°C y se secaron a vacío 55°C.

Se obtuvieron 18,5 g (94%) de ácido carboxílico racémico de fórmula **(IV)** en forma de cristales blancos.

5 Ejemplo 13.

Preparación de la *N*-metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico **(VII)**

Preparación del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico **(VIb)** a partir de la sal de cinchonina **(Vb)**, R¹R²R³N⁺=(+)-cinchonina)

10 Se suspendieron 25,5 g de sal de cinchonina del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico **(Vb)** (que contiene aproximadamente 66,7 mmol de ácido carboxílico de fórmula **(VIb)**. Pureza:>95% ed) en la mezcla de 125 ml de diclorometano y 40 ml de disolución de HCl 3 M (120 mmol).

La mezcla se agitó hasta que se obtuvieron dos fases transparentes. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con 1x20 ml de disolución de HCl 3 M (60 mmol).

15 Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 3x25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se lavaron con 3x15 ml de diclorometano, se evaporaron a vacío y se secaron.

Se obtuvieron 13,7 g (65,8 mmol) del compuesto del título.

Formación del cloruro de ácido y amida **(VII)**

20 Se suspendieron 13,5 g (64,8 mmol) de ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula **(VIb)** en 70 ml de diclorometano y se añadieron 0,1 ml de dimetilformamida.

La suspensión se agitó a 15-25°C y se añadió la disolución de 5,8 ml (67,6 mmol) de cloruro de oxalilo y 20 ml de diclorometano en 15-30 minutos a 25°C.

Después de que la reacción se completara, la mezcla se añadió a una mezcla agitada de 25 ml de disolución acuosa de metilamina al 40% y 140 ml de diclorometano a 0-10°C.

25 Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción se calentó a 20-25°C y se diluyó con 25 ml de agua.

Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con 1x25 ml de diclorometano.

30 Las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta 80 g de peso y se añadieron 80 ml de n-hexano. La suspensión se filtró a 0-10°C durante 30 minutos, se filtró y se lavó con la mezcla de 1x10 ml de diclorometano - n-hexano 1:1. Se secó a vacío a 25°C.

Se obtuvieron 13,4 g (93%), pureza enantiomérica: >99,8% de ee (HPLC quiral) del producto del título.

RMN ¹H (ppm) V-400 (¹H: 400 MHz, DMSO-d₆): 8,66 ancho (0,15H); 7,80 ancho (1H); 6,81 s (1H); 6,78 s (1H); 4,01 dd (1H); 3,70 s (6H); 3,10-3,22 m (2H); 2,61 d (0,66H); 2,66 d (3H);

Ejemplo 14.

35 Preparación del hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina **(VIII)**

Se suspendieron 13,0 g (58,8 mmol) de *N*-metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula **(VII)** en 70 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron 120 ml de solución de borano-tetrahidrofurano 1 M.

La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C hasta obtener una disolución transparente y después se agitó a 40-50°C.

40 Después de completarse la reacción, la disolución se enfrió a 0-5°C y se añadieron 20 ml de metanol.

La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales y después se añadieron 20 ml de disolución de cloruro de hidrógeno al 20% en acetato de etilo anhidro y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió a 0-5°C, se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, se filtró y se lavó con 3x10 ml de tetrahidrofurano frío. Se secó a vacío a 25°C.

45 Se obtuvieron 12,5 g (88%) del compuesto del título.

RMN ¹H: V-800 (¹H: 800 MHz, DMSO-d₆): 9,14 ancho (1H); 6,99 s (1H); 6,80 s (1H); 3,72-3,70 m (7H); 3,28-3,21 m (2H); 3,08 m (1H); 2,94 dd (1H); 2,58 (3H)

15. Ejemplo

5 Preparación del oxalato de la 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3, 5-trieno-7-ilmetil]-metilamino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona (X, HQ=(COOH)₂)

En un matraz de 50 ml en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona absoluta (NMP) y 1,0 g (3,3 mmol) de derivado de cloropropil-dihidro-benzazepinona de fórmula (IX).

10 Se añadieron 1,2 g (8,25 mmol) de yoduro sódico, 2,28 g (16,5 mmol) de K₂CO₃, 0,73 g (3,0 mmol) de hidrocloreto de la ((*S*)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII) agitando a temperatura ambiente.

Se agitó a 60°C. Después de que la reacción se hubiera completado, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 40 ml de agua destilada y 30 ml de acetato de etilo.

Se separaron las fases; la fase acuosa se extrajo otra vez con 30 ml de acetato de etilo.

15 Las fases orgánicas combinadas se agitaron con 20 ml de disolución de HCl 3 mol/l, y después se separaron las fases.

Se añadieron 20 ml de disolución de NaOH 4 mol/l a la fase ácida acuosa y se extrajo con acetato de etilo.

Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta 30 ml de residuo.

20 Al residuo se añadieron 0,27 g (3 mmol) de ácido oxálico anhidro disuelto en 3 ml de metanol a temperatura ambiente.

La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró, los cristales se lavaron con 2x5 ml de acetato de etilo y se secaron a vacío.

Se obtuvieron 1,3 g (76%) del compuesto del título.

Recristalización:

25 Se disolvieron 1,2 g (2,2 mmol) del oxalato de la 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil]-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona de fórmula (X, HQ=(COOH)₂) obtenido en la etapa anterior a 80°C en 30 ml de etanol.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con 2x30 ml de etanol y se secó a vacío.

30 Se obtuvieron 1,1 g (83%) del producto recristalizado en forma de dihidrato, su contenido de agua medido por TG era 5,9%.

Reflexiones de XRPD medidas a: 4,1; 8,2; 10,8; 12,3; 14,0; 14,6; 16,2; 16,5; 17,6; 17,9; 16,8; 20,6; 21,4; 21,6; 22,6; 23,8; 24,8 y 25,7 °2θ.

35 Bandas de absorción de IR medidas a: 3634; 3574; 3010; 2949; 2924; 2841; 1726; 1653; 1516; 1484; 1466; 1418; 1407; 1314; 1274; 1210; 1099; 1072; 1050; 1033; 990; 831; 781 y 502 cm⁻¹.

Ejemplo 16. (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

Preparación de hidrocloreto de ivabradina (I, HQ=HCl)

40 Se añadieron 10,0 g de oxalato de 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil]-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona (X, HQ=(COOH)₂) a 75 ml de disolución de K₂CO₃ al 10%. La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadieron 75 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se separaron las fases.

La fase orgánica se lavó con 2x50 ml de agua destilada y se evaporó hasta 20 g de residuo.

Al residuo se añadieron 100 ml de metanol y se evaporó de nuevo hasta 40 g de peso.

45 Al residuo se añadieron 1,49 ml de disolución de HCl al 37%, y se agitó en atmósfera de argón y se añadieron 0,84 g de Pd/C al 10%.

ES 2 675 805 T3

La mezcla de reacción se agitó en un reactor de hidrógeno durante 6 horas a 45°C en atmósfera de H₂ a 10 bar de presión.

Después de que la reacción se hubiera completado, la mezcla se filtró, la disolución transparente obtenida se evaporó a vacío hasta 23 g.

- 5 Al residuo se añadieron 130 ml de acetonitrilo y se concentró de nuevo hasta 70 g de peso.

La suspensión de cristales precipitados se enfrió a 0°C, se agitó durante 1 hora y se filtró. Los cristales se lavaron con 2×5 ml de acetonitrilo a 0°C.

A estos cristales brutos se añadieron 215 ml de acetonitrilo y se calentaron a reflujo. La mezcla caliente se filtró y se enfrió a temperatura ambiente.

- 10 Los cristales blancos precipitados se enfriaron a 0°C, se agitaron durante 1 hora, se filtraron y se lavaron con acetonitrilo a 0°C y se secaron a vacío 40°C.

Se obtuvieron 7,03 g (77,5%) del compuesto del título.

Ejemplo 17. (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

Preparación de nitrato de ivabradina (I, HQ=HNO₃) (Forma I)

- 15 Se disolvieron 4,00 g (8,54 mmol) de base de ivabradina en 75 ml de etanol y se añadieron 5,17 ml de ácido nítrico acuoso 104 g/l (8,54 mmol).

La disolución se evaporó a vacío y se añadieron 50 ml de etanol al residuo. La disolución se evaporó otra vez hasta que precipitó el producto. Finalmente la suspensión se evaporó hasta 23 g. La suspensión de la sal de nitrato de ivabradina se agitó durante 30 minutos a 0-5°C, se filtró y se lavó con etanol frío.

- 20 Se obtuvieron 4,16 g (92%) del producto del título en forma de cristales blancos.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,93 ancho (2H); 2,85 ancho (4H); 3,00 m (2H); 3,07 ancho (2H); 3,21-3,34 ol (2H); 3,42 m (2H); 3,53 ancho (1H); 3,62-3,73 m (13H); 3,74-3,85 m (4H); 6,68 s (1H); 6,72 s (1H); 6,81 s (1H); 6,86 ancho (1H); 9,32 ancho (1H);

- 25 Reflexiones de XRPD medidas a: 5,2; 7,7; 10,3; 11,7; 14,3; 15,0; 16,1; 17,5; 17,8; 18,0; 18,5; 19,2; 20,7; 22,4; 23,2; 25,9 y 26,8 °2θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3001; 2917; 2833; 1656; 1522; 1486; 1464; 1441; 1384; 1303; 1249; 1219; 1186; 1165; 1104; 1063; 1003; 882; 844 y 827 cm⁻¹-nél.

Bandas de absorción de Raman medidas a: 3070; 2999; 2934; 2918; 2893; 1647; 1607; 1589; 1485; 1442; 1430; 1357; 1318; 1185; 1040; 814; 775; 745; 725; 699 y 507 cm⁻¹.

- 30 Ejemplo 18. (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

Recristalización del nitrato de ivabradina (I, HQ=HNO₃) (Forma II)

Se suspendieron 0,30 g de nitrato de ivabradina (I, HQ=HNO₃) obtenido en el ejemplo 17, en la mezcla de 2 ml de etanol:agua=10:1 y se agitó durante una semana a 25°C. Después la suspensión se filtró y se secó a vacío.

- 35 Reflexiones de XRPD medidas a: 14,2; 15,6; 16,5; 16,7; 17,7; 18,0; 18,6; 20,0; 22,0; 22,3; 22,9; 23,6; 25,6 y 29,7 °2θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3016; 2969; 2941; 2908; 2763; 1613; 1522; 1489; 1467; 1347; 1307; 1250; 1224; 1209; 1183; 1161; 1108; 1060; 1027; 1008; 968; 845; 831; 577 y 509 cm⁻¹.

Bandas de absorción de Raman medidas a: 3081; 3017; 2969; 2920; 2908; 1609; 1591; 1468; 1449; 1424; 1361; 1313; 1277; 1043; 802; 778; 745; 727; 717; 697 y 486 cm⁻¹.

- 40 Ejemplo 19.

Preparación de hidrobromuro de ivabradina (I, HQ=HBr)

Se disolvieron 3,00 g (6,17 mmol) de ivabradina base en 32 ml de acetato de etilo y se añadieron 0,69 ml (1,02 g de disolución, 497 mg de HBr, 6,15 mmol) de disolución acuosa de HBr al 48,7%.

La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y después se enfrió a temperatura ambiente.

La suspensión se diluyó con 256 ml de acetato de etilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales se filtraron y se secaron a vacío.

Se obtuvieron 3,2 g (91%) del compuesto del título.

La sal de HBr de la ivabradina obtenida se recristalizó en metanol:acetato de etilo.

- 5 Se disolvieron 1,17 g de la sal en 4,5 ml de metanol a 60°C, después se enfrió a 40°C, y se añadieron 8 ml de acetato de etilo.

La disolución se enfrió a 25°C y se añadieron 32 ml de acetato de etilo. La suspensión se agitó a 25°C durante 1 hora y después se enfrió a 0°C y se agitó durante 1 hora adicional.

Los cristales se filtraron y se secaron a vacío. Se obtuvieron 1,05 g del producto del título.

- 10 Reflexiones de XRPD medidas a: 5,0; 12,5; 14,8; 15,2; 15,9; 17,3; 17,5; 17,8; 18,5; 20,0; 20,4; 21,8; 22,6; 23,8; 25,0; 29,7 y 35,1 °2θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 2999; 2930; 2833; 2697; 2643; 2610; 1664; 1522; 1484; 1463; 1418; 1304; 1250; 1219; 1171; 1104; 1062; 1003; 878 y 845 cm⁻¹.

- 15 Bandas de absorción de Raman medidas a: 3064; 3012; 2998; 2956; 2948; 2918; 2909; 2891; 1654; 1607; 1588; 1483; 1448; 1431; 1422; 1317; 1190; 1004; 811; 769; 743; 727; 701 y 505 cm⁻¹.

Ejemplo 20. (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

Preparación de oxalato de ivabradina (I, HQ-(COOH)₂)

- 20 Se disolvieron 0,94 g (0,002 mol) de base de ivabradina base en 5 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente mediante agitación, y se añadieron 0,18 g (0,002 mol) de ácido oxálico anhidro de 1 ml de disolución en metanol. La sal de oxalato precipitó, se agitó durante 1 hora, después el producto se filtró y se lavó con 1 ml de acetato de etilo y se secó al aire.

Se obtuvieron 1,02 g (91%) de oxalato de ivabradina. Este producto se recristalizó en la mezcla de acetona y agua.

Se disolvió 1,0 g de sal en la mezcla de 15 ml de acetona:agua=10:1 a 60°C. La disolución se enfrió a 25°C y se añadieron 15 ml de acetona.

- 25 La suspensión se agitó 1 hora a 25°C y 1 hora adicional a 0°C. Los cristales se filtraron y se secaron a vacío.

Se obtuvieron 0,8 g del compuesto del título.

Reflexiones de XRPD medidas a: 4,7; 7,5; 8,0; 9,2; 10,2; 11,7; 11,9; 12,2; 12,8; 15,1; 15,8; 16,8; 17,3; 17,9; 19,0; 19,3; 20,2; 21,1; 22,1; 22,7; 23,2; 23,8; 24,6 y 27,7 °2θ.

- 30 Bandas de absorción de IR medidas a: 3447; 2961; 2937; 2835; 2692; 1718; 1644; 1521; 1486; 1464; 1406; 1304; 1279; 1249; 1224; 1210; 1184; 1108; 1070; 1031; 1003; 832; 720; 700; 499 y 474 cm⁻¹.

Ejemplo 21. (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

Preparación de nitrato de deshidro-ivabradina (X, HQ=HNO₃)

- 35 Se disolvieron 495 mg (1,02 mmol) de base de deshidro-ivabradina en 3 ml de etanol y se añadieron 0,63 ml de ácido nítrico acuoso 104 g/dm³. La disolución se evaporó a vacío y el residuo se diluyó con 5 ml de etanol. La disolución se evaporó. El cambio de disolvente se repitió hasta cristalización.

La suspensión de cristales se agitó durante la noche a temperatura ambiente y 1 hora a 0-5°C.

Los cristales se filtraron y se lavaron con etanol frío.

Se obtuvieron 313 mg (56%) del compuesto del título.

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 800 MHz): 1,86 ancho (2H); 2,79 ancho (4H); 2,97 ancho (2H); 3,14 m (1H); 3,21 m (1H), 3,39 s (2H) 3,52 ancho (2H); 3,62 m (2H); 3,69-3,72 m (9H); 3,74 s (3H); 6,44 d (1H); 6,45 d (1H); 6,78 s (1H); 6,81 ancho (1H); 6,88 s (1H); 6,93 s (1H); 9,25 ancho (1H);

Reflexiones de XRPD medidas a: 5,2; 7,8; 10,3; 11,5; 14,1; 15,4; 15,9; 17,7; 18,1; 18,8; 19,8; 20,7; 21,9; 22,2; 22,9; 23,4; 24,9 y 27,8 °2θ.

- 45 Bandas de absorción de IR medidas a: 3000; 2949; 2917; 2836; 1661; 1516; 1486; 1466; 1440; 1403; 1384; 1303; 1277; 1215; 1189; 1117; 1097; 1062; 993; 884; 841; 775 y 756 cm⁻¹.

22. Ejemplo (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

Preparación de la sal de hidroyoduro de la ivabradina (I, HQ=HI)

Se disolvieron 546 mg (1,12 mmol) de base de ivabradina en 6 ml de etanol caliente. Se añadieron 0,155 ml de disolución acuosa de yoduro de hidrógeno al 57%.

5 La disolución se enfrió y el producto se cristalizó. La suspensión se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C.

Los cristales se filtraron y se lavaron con etanol.

Se obtuvieron 450 mg (65%) del compuesto del título.

Reflexiones de XRPD medidas a: 5,0; 12,5; 14,4; 15,3; 16,3; 17,5; 17,8; 18,5; 19,2; 20,0; 21,8; 22,8; 23,2; 23,9; 25,1; 27,1; 29,2; 31,9 y 35,7 °2θ.

10 Bandas de absorción de IR medidas a: 2998; 2922; 2830; 2724; 2644; 1660; 1521; 1485; 1463; 1439; 1318; 1303; 1249; 1218; 1105; 1071; 1059; 1000; 880; 841; 578 y 505 cm⁻¹.

Bandas de absorción de Raman medidas a: 3067; 3000; 2956; 2923; 2907; 2893; 2724; 1652; 1606; 1589; 1441; 1430; 1422; 1319; 1184; 967; 812; 744; 724; 699; 505; 472 y 376 cm⁻¹.

Ejemplo 23. (Ejemplo de referencia que no pertenece a la invención)

15 Preparación de la sal de perclorato de la ivabradina (I, HQ=HClO₄)

Se disolvieron 0,92 g (0,002 mol) de base de ivabradina en 4 ml de etanol y se añadieron 0,2 ml (0,002 mol) de ácido perclórico al 60% durante la agitación a temperatura ambiente.

La sal de perclorato precipitó, el disolvente etanol se separó y el residuo sólido pegajoso se trituroó con 20 ml de éter diisopropílico, se filtró y se secó al aire.

20 Se obtuvieron 0,96 g del compuesto del título.

Los 0,96 g de sal obtenidos se suspendieron en 10 ml de etanol. La mezcla se calentó a 90°C y se enfrió y agitó durante 4 horas.

Después se filtró y se secó a vacío.

Se obtuvieron 0,90 g del compuesto del título.

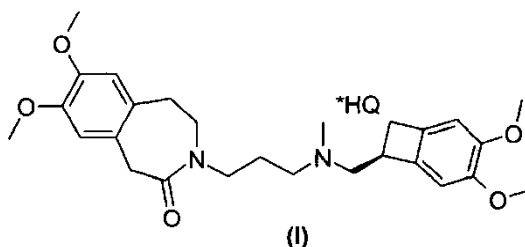
25 Reflexiones de XRPD medidas a: 5,1; 9,3; 10,2; 11,7; 12,5; 13,4; 14,1; 14,3; 15,0; 15,4; 16,0; 17,3; 17,8; 18,5; 18,9; 20,1; 21,1; 21,9; 22,4; 22,6; 23,1; 25,2 y 26,5 °2θ.

Bandas de absorción de IR medidas a: 3125; 2997; 2940; 2919; 2833; 1657; 1521; 1485; 1463; 1439; 1318; 1304; 1250; 1222; 1105; 1002; 880; 625; 577 y 506 cm⁻¹.

30 Bandas de absorción de Raman medidas a: 3073; 2999; 2955; 2935; 2919; 1648; 1606; 1589; 1482; 1441; 1430; 1319; 1184; 930; 812; 772; 744; 723; 697; 625 y 545 cm⁻¹.

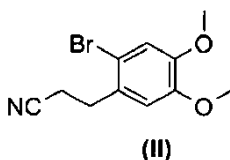
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis del hidrobromuro de ivabradina de fórmula (I) con HQ = HBr,



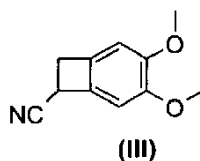
- 5 cuyo nombre químico es: hidrobromuro de la 3-{3-[[*S*]-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepina-2-ona, caracterizado porque

- a) el 3-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-propionitrilo de fórmula (II)

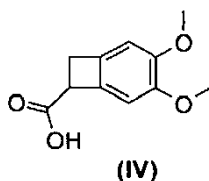


- 10 se cicla con alquilamido alcalino de fórmula M-NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ son hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, grupo alquilo sustituido, respectivamente, o R⁴ y R⁵ son grupo alquilideno C₄-C₆ que puede ser anillo de heterociclo insaturado. R⁴ y R⁵ juntos también pueden ser un grupo alquilideno C₄-C₆ que puede formar un anillo de heterociclo con nitrógeno y M es un metal alcalino), y

- b) el compuesto 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo de fórmula (III) obtenido se hidroliza,

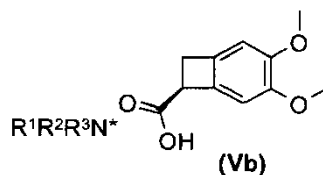


- 15 c) el compuesto ácido 3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (IV) obtenido

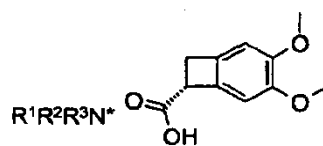


se resuelve con la base quiral R¹R²R³N⁺ en donde R¹, R² y R³ son hidrógeno, alquilo C₁-C₄ quiral o aquiral, alquilo quiral o aquiral sustituido, arilalquilo quiral o aquiral, respectivamente, o en donde la base quiral R¹R²R³N también puede ser un alcaloide natural o la mezcla, sus derivados o la mezcla de sus derivados,

- 20 d) en el caso de que la sal diastereoisómera (Vb) cristalice, entonces el ácido carboxílico de fórmula (Vib) se libera de la sal diastereoisómera cristalina de fórmula (Vb):

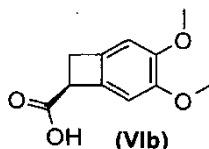


e) o en el caso de que la sal diastereoisómera de fórmula (Va) cristalice, entonces se obtiene el ácido carboxílico enantiómero de fórmula (Vib) del filtrado,



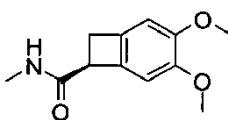
(Va)

f) el correspondiente cloruro de ácido del compuesto ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (Vib) se forma in situ y sin aislar se hace reaccionar con metilamina,



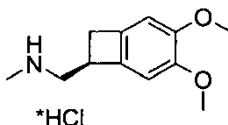
(Vib)

5 g) la metilamida del ácido (S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxílico de fórmula (VII) obtenida se reduce



(VII)

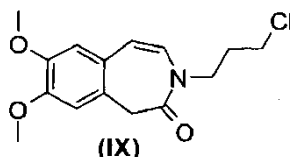
h) y se aísla el hidrocloreto de la ((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-il-metil)-metil-amina de fórmula (VIII),



*HCl

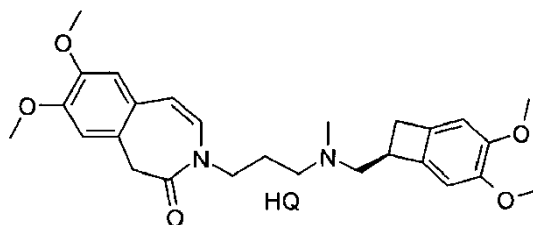
(VIII)

10 y se hace reaccionar con el 1-(7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-on-3-il)-3-cloro-propano de fórmula (IX)



(IX)

i) y la 3-{3-(((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino)-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) obtenida



(X)

15 se aísla en forma de la sal de nitrato u oxalato de fórmula general HQ con $HQ=HNO_3$ o $(COOH)_2$ y se purifica por recristalización, y a partir de la sal de la 3-{3-(((S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0] octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino)-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepina-2-ona de fórmula (X) la base se libera con K_2CO_3 con o sin aislamiento,

20 j) la base se somete a hidrogenación catalítica con catalizador de Pd-C en un disolvente etanol o metanol a la presión de 1-15 bar a temperatura de 25-100°C, después se aísla la sal de hidrobromuro de ivabradina de fórmula

(I), en donde se lleva a cabo la cristalización del hidrobromuro de ivabradina enfriando la disolución de metanol o etanol.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usa diisopropilamido de litio como el reactivo de alquilamido alcalino.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se añaden 0,2 - 1,2 equivalentes de base quiral $R^1R^2R^3N$ al ácido racémico de fórmula (IV).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se usan 0,4 - 0,6 equivalentes de base quiral $R^1R^2R^3N$ para la reacción.

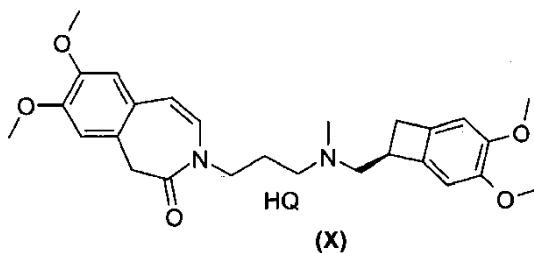
10 5. Sal de hidrobromuro de la ivabradina de fórmula (I) (HQ=HBr) caracterizada por al menos una de las siguientes características:

- las reflexiones en XRPD medidas a aproximadamente: 5,0; 17,8; 18,5; 22,6; 23,8 y 25,0 °2 θ .

- bandas de absorción de IR medidas a aproximadamente: 2930; 1664; 1522; 1463; 1219; y 1105 cm^{-1}

- bandas de absorción de Raman medidas a aproximadamente: 2948; 2909; 1607; 1588; 1317 y 701 cm^{-1} .

15 6. El oxalato de la 3-{3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona de fórmula (X, HQ=(COOH) $_2$)



7. El nitrato de la 3- {3-[(S)-3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-ilmetil)-metil-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona de fórmula (X, HQ=HNO $_3$)

