



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 251**

51 Int. Cl.:
C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09290646 .0**

96 Fecha de presentación : **27.08.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2166004**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2010**

54

Título: **Nuevo procedimiento para la resolución de los enantiómeros de (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo y su aplicación a la síntesis de ivabradina.**

30

Prioridad: **29.08.2008 FR 08 04755**

73

Titular/es: **LES LABORATOIRES SERVIER**
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cédex, FR

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.02.2011

72

Inventor/es: **Phan, Maryse;**
Dron, Daniel;
Lerestif, Jean-Michel;
Gojon, Eric y
Lecouve, Jean-Pierre

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.02.2011

74

Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

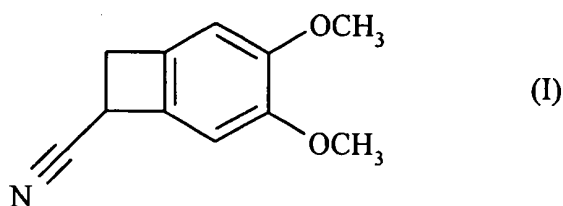
ES 2 353 251 T3

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).

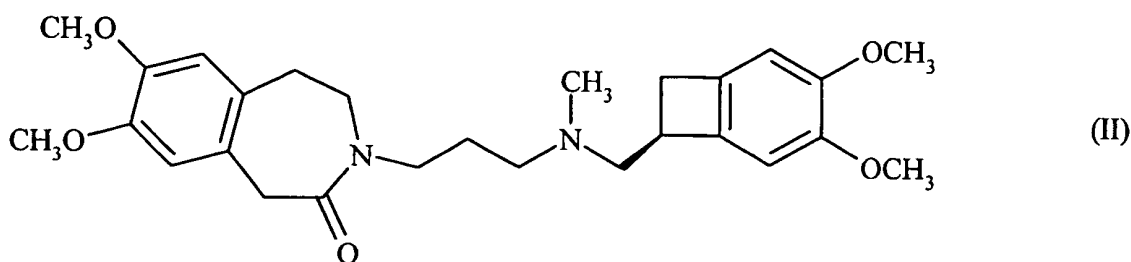
NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA RESOLUCIÓN DE LOS ENANTIÓMEROS DE (3,4-DIMETOXI-BICICLO[4.2.0]OCTA-1,3,5-TRIE-7-IL)NITRILO Y SU APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE IVABRADINA

DESCRIPCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la resolución óptica de (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (I) y a su aplicación a la síntesis de ivabradina, de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos.



- 10 La ivabradina de fórmula (II):

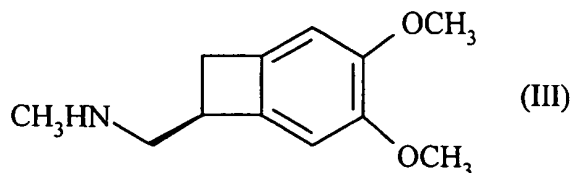


o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona,

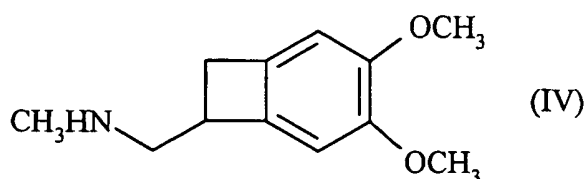
- así como sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular su clorhidrato, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de distintas situaciones clínicas de isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y los trastornos del ritmo asociados, así como en distintas patologías que incluyen trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y en la insuficiencia cardiaca.

La preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y en particular de su clorhidrato, han sido descritas en la patente europea EP 0 534 859.

Esta patente describe la síntesis de la ivabradina a partir del compuesto de fórmula (III):



El compuesto de fórmula (III) se prepara a partir del compuesto de
5 fórmula (IV):



por desdoblamiento mediante ácido canforsulfónico.

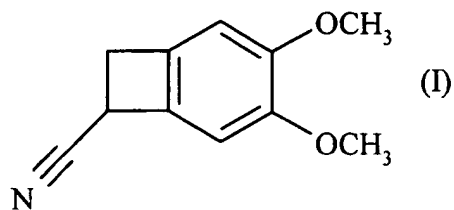
El compuesto de fórmula (III) es un intermedio importante en la síntesis de ivabradina.

10 El desdoblamiento de la amina secundaria de fórmula (IV) conduce al compuesto de fórmula (III) sólo con un rendimiento escaso (del 4 al 5%).

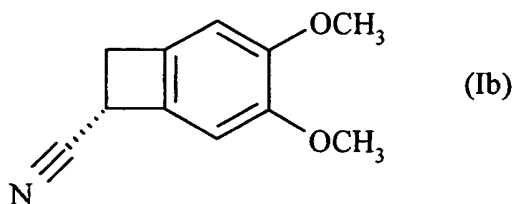
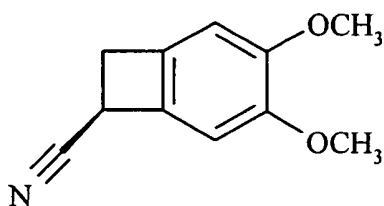
Sin embargo, dado el interés farmacéutico de la ivabradina y de sus sales, era imperativo poder acceder al compuesto de fórmula (III) mediante un proceso industrial eficiente y, especialmente, con un buen rendimiento, así como
15 con una excelente pureza química y enantiomérica.

La Solicitante ha puesto a punto un proceso de resolución óptica del compuesto de fórmula (I) que permite acceder al compuesto de fórmula (III) con un buen criterio de rendimiento y de pureza química y enantiomérica. El proceso de la invención permite obtener el enantiómero diana del compuesto de fórmula
20 (I) con un excelente exceso enantiomérico, alta productividad y excelente rendimiento, ahorrando en los disolventes utilizados.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso de resolución óptica del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (I):



para conducir a sus enantiómeros, respectivamente de configuración absoluta (*S*) y (*R*), de fórmula (Ia) y (Ib):



5 donde la mezcla racémica o enantioméricamente enriquecida del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo se separa en sus dos enantiómeros (*S*)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ia) y (*R*)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ib) mediante cromatografía quiral.

10 Por “resolución óptica” se entiende la separación de los dos enantiómeros de una mezcla racémica o de una mezcla cualquiera de estos dos enantiómeros.

Por “mezcla racémica” se entiende una mezcla de dos enantiómeros en una relación de 55:45 a 45:55, preferentemente en una relación de 50:50.

15 Por “mezcla enantioméricamente enriquecida” se entiende una mezcla de dos enantiómeros que contiene significativamente más de uno de los enantiómeros en una relación que oscila entre 55:45 y 90:10.

20 Por “cromatografía quiral” se entiende el dispositivo que permite la separación de los enantiómeros de una mezcla por medio de una fase estacionaria quiral y una fase móvil compuesta por un disolvente o una mezcla de disolventes.

Según una forma de realización preferente de la invención, se utiliza un proceso de separación multicolumna en continuo.

Según una forma de realización aún más preferente de la invención, se utiliza un proceso de cromatografía en lecho móvil simulado.

Por “cromatografía en lecho móvil simulado” se entiende un proceso de cromatografía en continuo que permite simular el movimiento de la fase estacionaria en la dirección opuesta al movimiento de la fase móvil. Dicho proceso permite separar compuestos difíciles o imposibles de separar mediante las técnicas de cromatografía convencionales. Cuando dicho proceso utiliza una fase estacionaria quiral, es particularmente útil para la separación de enantiómeros. La utilización de la cromatografía en lecho móvil simulado permite realizar la resolución de una mezcla de enantiómeros en continuo con una alta productividad, reduciendo al mismo tiempo la cantidad de las fases tanto estacionaria como móvil utilizadas con respecto a los procesos de cromatografía discontinuos.

Según una de entre las formas de realización preferentes de la invención, la fase estacionaria utilizada para la cromatografía quiral comprende un gel de sílice impregnado de un polisacárido funcionalizado.

Según una forma de realización preferente de la invención, la fase estacionaria utilizada para la cromatografía quiral comprende un derivado celulósico o amilósico de tris(4-metilbenzoato) o de tris(3,5-dimetilfenilcarbamato).

La fase móvil preferentemente utilizada para la cromatografía quiral comprende un alcohol, otro disolvente orgánico o una mezcla de un alcohol y otro disolvente orgánico.

Entre los alcoholes que se pueden utilizar para la cromatografía quiral se pueden mencionar, a título no limitativo, isopropanol, etanol o metanol.

El alcohol preferentemente utilizado para la cromatografía quiral es isopropanol.

Entre los disolventes orgánicos que se pueden utilizar para la cromatografía quiral se pueden mencionar, a título no limitativo, heptano, hexano, ciclohexano, acetonitrilo o éter de *tert*-butilo y de metilo.

El disolvente orgánico preferentemente utilizado es heptano o hexano.

La fase móvil utilizada para la cromatografía quiral comprende preferentemente una mezcla de un alcohol y de otro disolvente orgánico.

La fase móvil especialmente preferente utilizada para la cromatografía quiral comprende una mezcla de isopropanol y heptano o una mezcla de isopropanol y hexano.

En una forma de realización preferente de la invención, la fase móvil
5 utilizada para la cromatografía quiral comprende una mezcla de isopropanol y heptano o una mezcla de isopropanol y hexano en una relación que oscila entre 50:50 y 2:98.

Según una forma de realización preferente de la invención, la fase móvil utilizada para la cromatografía quiral se recicla.

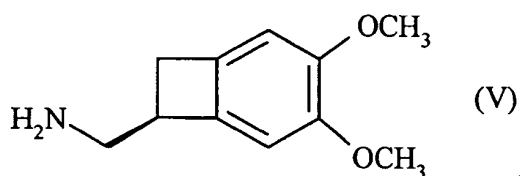
10 La cromatografía quiral se lleva a cabo preferentemente a una temperatura comprendida entre 15°C y 40°C.

Según una forma de realización preferente de la invención, la resolución óptica se lleva a cabo en una mezcla racémica de (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (I).

15 Según una de entre las formas de realización preferentes de la invención, el enantiómero del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo diana es el (S)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ia).

Según una de entre las formas de realización preferentes de la invención, el enantiómero (*R*) del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de
20 fórmula (Ib) es racemizado y utilizado como materia prima en el proceso de resolución óptica.

El compuesto de fórmula (Ia) puede conducir al compuesto de fórmula (V):



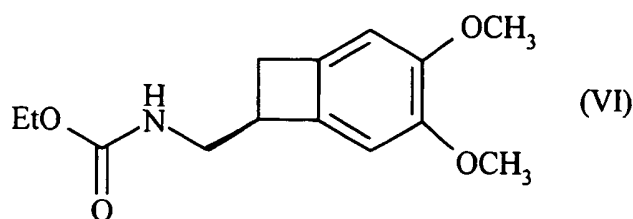
25 mediante una reacción de reducción.

La reducción del compuesto de fórmula (Ia) se lleva a cabo preferentemente en presencia de paladio/carbono y de ácido clorhídrico bajo

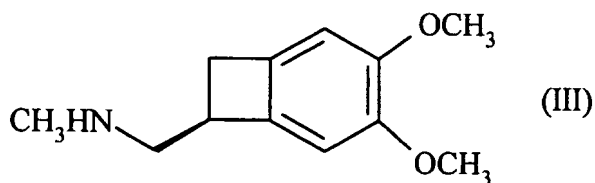
atmósfera de hidrógeno o en presencia de tetraborohidruro de sodio y ácido trifluoroacético.

El compuesto de fórmula (V) obtenido mediante la reducción del compuesto de fórmula (Ia) es útil en la síntesis de ivabradina, de fórmula (II).

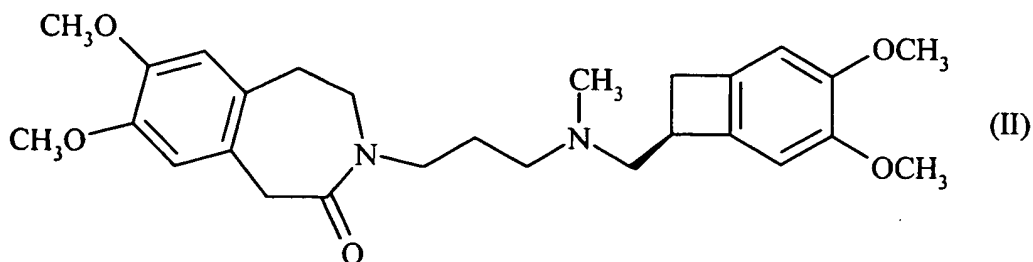
- 5 A modo de ejemplo, el compuesto de fórmula (V) se transforma en el carbamato de fórmula (VI):



que se reduce en el compuesto de fórmula (III):



- 10 el cual se transforma en ivabradina, de fórmula (II)



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

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

Entre los métodos conocidos por realizar la transformación del compuesto de fórmula (III) en ivabradina se pueden mencionar aquellos que se describen en las patentes europeas EP 0 534 859 y EP 1 589 005.

Los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) son productos nuevos, útiles como
5 intermedios de síntesis en la industria química o farmacéutica, especialmente en la síntesis de ivabradina, de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos y, como tales, forman parte integrante de la presente invención.

10 *Lista de las abreviaturas utilizadas*

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

eq.: equivalente

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

15

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1:

20 **Separación de los enantiómeros de (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo por cromatografía quiral preparativa**

Se disuelven 480 mg del compuesto de fórmula (I) en 5 ml de metanol, se inyectan en una columna Prochrom de 50 cm x 50 mm empacada sobre 25 cm con 300 g de fase Chiralcel OJ a un caudal de 80 ml/min y se eluyen a este caudal en una mezcla heptano/isopropanol (70/30).

25 Se obtiene el enantiómero de fórmula (Ia) (configuración (S)) con un rendimiento del 45,6% y una pureza enantiomérica del 97,6%.

Se obtiene el enantiómero de fórmula (Ib) (configuración (R)) con un rendimiento del 42,2% y una pureza enantiomérica del 99,3%.

Ejemplo 2:

[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metanoamina por reducción del (S)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo en presencia de NaBH₄

En un matraz de tres bocas de 125 ml colocado bajo barrido de nitrógeno y provisto de un refrigerante, una barra imantada, una trampa de CaCl₂ instalada en la llegada de nitrógeno y una sonda de temperatura, se carga el NaBH₄ (3 eq) y el THF (10 ml/g). Se vierte gota a gota el TFA (2,97 eq) a 20-25°C. Se añade gota a gota la solución de (S)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo (1 eq) en THF (4 ml/g). Se mantiene bajo agitación a 20-25°C durante toda la noche, se vierte el medio reactivo sobre una disolución acuosa de HCl 0,3M (0,5 eq) y se deja bajo agitación a 20-25°C durante 1 hora. Se filtra sobre frita de vidrio y al vacío, se enjuaga con THF y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se recoge el producto bruto reactivo en diclorometano (20 ml/g), se añaden 10 ml/g de agua así como sosa cáustica (2 ml/g). Se mantiene bajo agitación durante 15 minutos, se deja decantar, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente bajo presión reducida, para conducir al producto del título con un 78,8% de rendimiento y una pureza enantiomérica del 94,4%.

Ejemplo 3:

[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metanoamina por reducción del (S)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo en presencia de paladio/carbono

En un autoclave de 125 ml se carga 1 eq de (S)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo, 1 eq de metanol HCl 1,12N y un 0,1% en masa de paladio/carbono al 5%. Se enjuaga con metanol (10 ml/g). Se purga con nitrógeno, después con hidrógeno, se agita a 20°C y se hidrogena a 30 bar a esta temperatura durante 5 horas. Se descomprime el autoclave, se filtra la mezcla reactiva, se destilan los disolventes bajo presión reducida. Se recoge el clorhidrato obtenido en diclorometano (20 ml/g), se añaden 10 ml/g de agua y sosa cáustica (2 ml/g). Se mantiene bajo agitación durante 15 minutos, se deja decantar, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente bajo presión reducida, para conducir al producto del título con un rendimiento del 90% y una pureza enantiomérica del 95,5%.

Ejemplo 4:

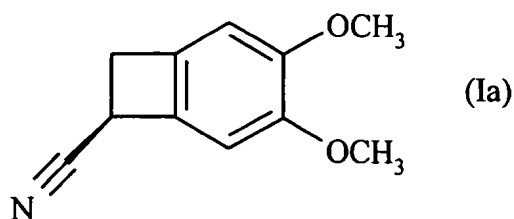
(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo racémico mediante racemización del (*R*)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo

En un matraz provisto de un refrigerante y agitación magnética se cargan 100 mg de (*R*)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo (0,53 mmol),
5 5 ml de isopropanol y 121 mg de DBU (1,5 eq). Se calienta durante 2 horas a 65°C y se deja volver a temperatura ambiente. Se filtra para obtener el compuesto del título.

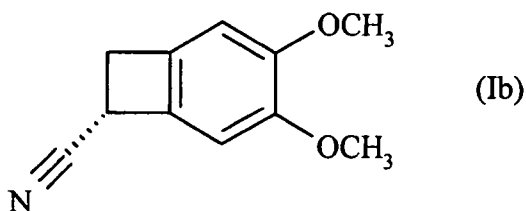
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de resolución óptica del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (I) en el que la mezcla racémica o enantioméricamente enriquecida del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo se separa en sus dos enantiómeros (*S*)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ia) y (*R*)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ib) mediante cromatografía quiral.
5
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque utiliza un proceso de separación multicolumna en continuo.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque utiliza un proceso de cromatografía en lecho móvil simulado.
- 15 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la fase estacionaria utilizada para la cromatografía quiral comprende un gel de sílice impregnado de un polisacárido funcionalizado.
- 20 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la fase estacionaria utilizada para la cromatografía quiral comprende un derivado celulósico o amilósico de tris(4-metilbenzoato) o de tris(3,5-dimetilfenilcarbamato).
- 25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la fase móvil utilizada para la cromatografía quiral comprende un alcohol, otro disolvente orgánico o una mezcla de un alcohol y otro disolvente orgánico.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el alcohol utilizado es isopropanol.
- 30 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado es heptano o hexano.

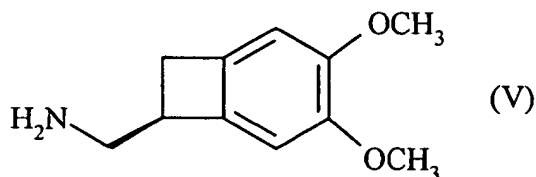
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque la fase móvil comprende una mezcla de un alcohol y otro disolvente orgánico.
- 5 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la fase móvil comprende una mezcla de isopropanol y heptano o una mezcla de isopropanol y hexano.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la fase móvil comprende una mezcla de isopropanol y heptano o una mezcla de isopropanol y hexano en una relación que oscila entre 50:50 y 2:98.
- 10 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la fase móvil utilizada para la cromatografía quiral se recicla.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la cromatografía quiral se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 15°C y 40°C.
- 15 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la resolución óptica se lleva a cabo en la mezcla racémica de (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (I).
- 20 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el enantiómero del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo diana es el (S)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ia).
- 25 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque el enantiómero (R) del (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)nitrilo de fórmula (Ib) es racemizado y utilizado como materia prima en el proceso de resolución óptica.
17. Compuesto de fórmula (Ia):



18. Compuesto de fórmula (Ib):

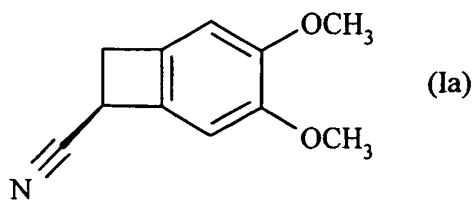


19. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (V):



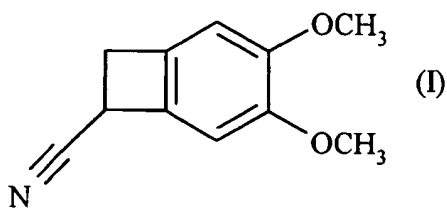
5

caracterizado porque el compuesto de fórmula (Ia):

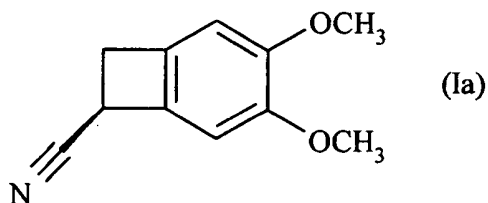


se somete a una reacción de reducción.

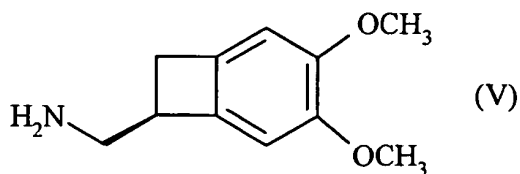
- 10 20. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 19, caracterizado porque la reducción del compuesto de fórmula (Ia) se lleva a cabo en presencia de paladio/carbono y ácido clorhídrico bajo atmósfera de hidrógeno o en presencia de tetraborohidruro de sodio y ácido trifluoroacético.
- 15 21. Procedimiento de síntesis de ivabradina, de sus sales farmacéuticamente aceptables y de sus hidratos, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I):



se somete al proceso de resolución óptica de la reivindicación 1 para conducir al compuesto de fórmula (Ia):

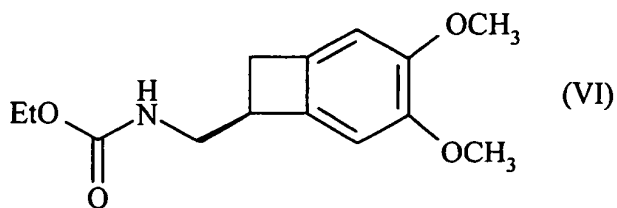


5 que se transforma en el compuesto de fórmula (V):

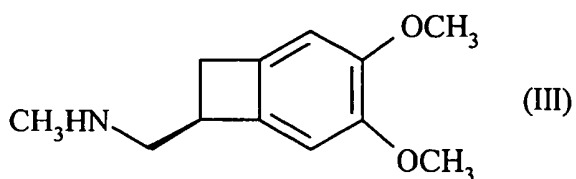


según el procedimiento de la reivindicación 19,

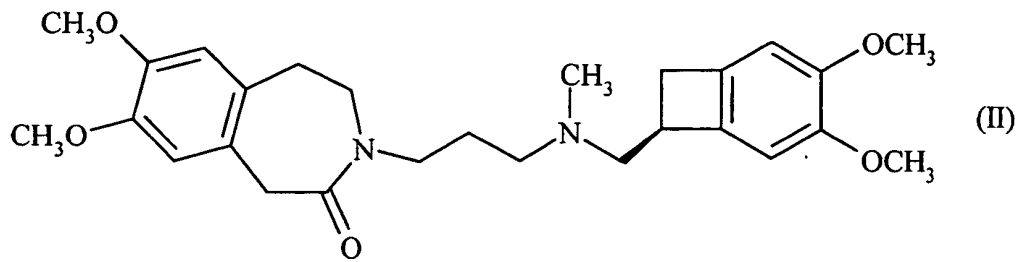
el cual se transforma en el carbamato de fórmula (VI):



10 que se reduce en el compuesto de fórmula (III):



el cual se transforma en ivabradina, de fórmula (II)



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

- 5 la cual se puede transformar eventualmente en sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico,
- 10 así como en sus hidratos.