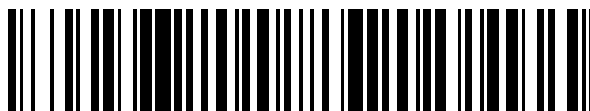


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 032**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012** **E 12191902 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014** **EP 2607353**

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

30 Prioridad:

20.12.2011 FR 1103933

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

16.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RENAUD, JEAN-LUC;
PANNETIER, NICOLAS;
LECOUVE, JEAN-PIERRE;
VAYSSE-LUDOT, LUCILE y
MOULIN, SOLENNE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

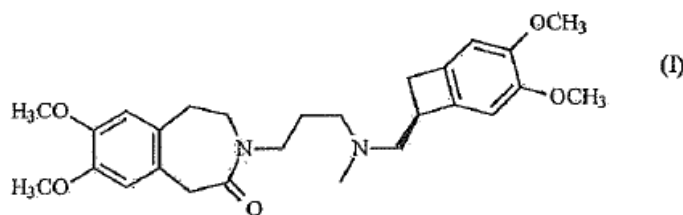
ES 2 525 032 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción

Nuevo procedimiento de síntesis de ivabradina y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable

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



- o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona,
- 10 de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos.

- La ivabradina y sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular propiedades bradicardizantes, que
- 15 hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia de miocardio, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como también de diferentes patologías que implican trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y de la insuficiencia cardíaca.

- 20 En la patente europea EP 0 534 859 se describe la preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en particular su clorhidrato. Lamentablemente, la vía de síntesis de ivabradina descrita en dicha patente sólo conduce al producto previsto con un rendimiento de un 1%.

- 25 En la patente europea EP 1 589 005 se describe otra vía de síntesis de ivabradina, basada en una reacción de aminación reductora.

La aminación reductora es una vía de acceso privilegiada para preparar aminas. En la medida en que no requiere aislar la imina intermedia formada, esta reacción

de acoplamiento entre un aldehído y una amina en presencia de un agente reductor es muy utilizada para la síntesis de moléculas de interés en el campo farmacéutico o agroquímico, así como en la ciencia de materiales.

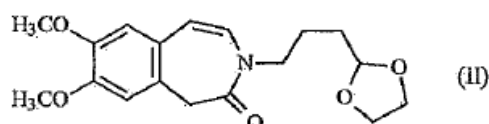
Los protocolos experimentales aplicados clásicamente para realizar una
5 aminación reductora son:

- o bien la utilización de cantidades estequiométricas de donadores de hidruro, tales como borohidruros (NaBH_4 , NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$),
- o bien la hidrogenación catalítica.

10 La utilización de donadores de hidruro produce muchos residuos y los propios reactivos son tóxicos.

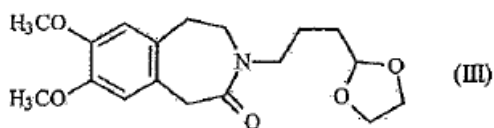
En el caso de la hidrogenación catalítica, el agente reductores hidrógeno molecular, lo que presenta cierto interés ecológico. La síntesis descrita en la patente EP 1 589 005 sigue esta segunda vía.

15 En efecto, la patente EP 1 589 005 describe la síntesis de clorhidrato de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (II):

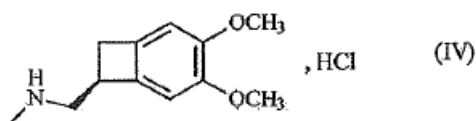


que se somete a una reacción de hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno y de un catalizador de paladio para obtener el compuesto de fórmula

20 (III):



El cual, sin ser aislado, se somete a reacción, en presencia de hidrógeno y de un catalizador de paladio, con el compuesto de fórmula (IV):



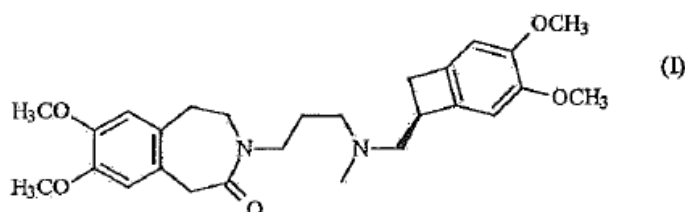
25 para obtener la ivabradina de fórmula (I) en forma de clorhidrato.

El inconveniente de esta vía de síntesis es el uso de un catalizador de paladio.

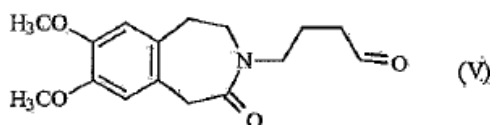
El paladio, al igual que el rodio, el rutenio o el iridio, metales también utilizados para catalizar las reacciones de aminación reductora, es un metal precioso cuya disponibilidad es limitada y, en consecuencia, su elevado precio y su toxicidad limitan el interés.

- 5 La presente solicitud describe una vía de síntesis de ivabradina que permite evitar el uso de un metal precioso.

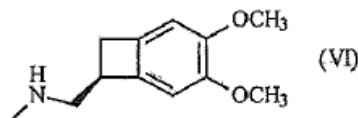
En efecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de ivabradina, de fórmula (I):



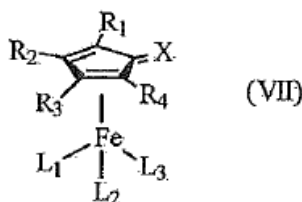
- 10 caracterizado porque el compuesto de fórmula (V):



se somete a una reacción de aminación reductora con la amina de la fórmula (VI):



en presencia de un catalizador basado en hierro de fórmula (VII):



15

donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan, independientemente,

- un átomo de hidrógeno, o
- un grupo -SiR₅R₆R₇, en el que R₅, R₆ y R₇ representan, independientemente,
- 20 un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo aromático o heteroaromático, opcionalmente sustituido, o

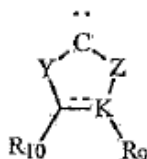
- un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o
 - un grupo atractor de electrones, o
 - una amina alifática, aromática, heteroaromática o que porta un grupo atractor de electrones, o
- 5 • un éter alifático, aromático o heteroaromático,
o R₁ y R₂, o R₂ y R₃, o R₃ y R₄ forman de dos en dos, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros de cadena,

X representa:

- 10 • un átomo de oxígeno, o
- un grupo -NH, o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alifático, aromático, heteroaromático o atractor de electrones, o
 - un grupo -PH, o un átomo de fósforo sustituido con uno o varios grupos alifáticos, aromáticos o aceptores de electrones, preferentemente formando un
- 15 grupo fosfina, fosfito, fosfonita, fosforamidita, fosfinita, fosfolano o fosfoleno, o
- un átomo de azufre,

L₁, L₂ y L₃ representan, independientemente, un grupo carbonilo, nitrilo, isonitrilo, heteroaromático, fosfina, fosfito, fosfonita, fosforamidita, fosfinita, fosfolano, fosfoleno, amina alifática, amina aromática, amina heteroaromática, amina

20 portando un grupo atractor de electrones, éter alifático, éter aromático, éter heteroaromático, sulfona, sulfóxido, sulfoximina o un carbeno *n*-heterocíclico que posee una de las dos fórmulas siguientes:



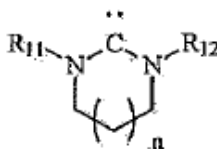
en la que Y y Z representan, independientemente, un átomo de azufre o de

25 oxígeno, o un grupo NR₈, representando R₈ un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; K representa un átomo de carbono o de nitrógeno; R₉ y R₁₀ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, un

30 átomo de halógeno, un éter alifático, aromático o heteroaromático, una amina alifática, aromática o heteroaromática; o R₉ y R₁₀ forman de dos en dos, junto con

los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo que posee de 3 a 7 miembros de cadena,

o



- 5 en la que R_{11} y R_{12} representan, independientemente, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, y n es igual a 1 o 2,

en presencia o no de *N*-óxido de trimetilamina,

bajo presión de hidrógeno,

- 10 en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos.

A diferencia de los derivados de metales preciosos, los derivados de hierro en general no son tóxicos y las sales de hierro están presentes en abundancia en la naturaleza. Se trata de especies metálicas no nocivas para el medio ambiente. La presente invención propone la utilización de complejos de hierro que además son
15 fáciles de manipular.

- Los complejos de hierro son conocidos por catalizar reacciones de aminación reductora en presencia de hidruros sililados (Enthaler S. *ChemCatChem* 2010, 2, 1411-1415), pero en la literatura sólo dos ejemplos describen una aminación reductora basada en una hidrogenación catalítica (Bhanage B. M. y col. *Tet. Lett.*
20 2008, 49, 965-969; Beller M. y col. *Chem Asian J.* 2011, 6, 2240-2245).

Las condiciones operativas descritas por Bhanage requieren la presencia de un complejo hidrosoluble compuesto por una sal de hierro (II) y EDTA en un medio llevado a alta temperatura y alta presión de hidrógeno.

- La aplicación de las condiciones operativas descritas en dicha publicación a la
25 preparación de ivabradina no permite obtener el producto esperado.

La siguiente tabla resume los ensayos efectuados en un autoclave de 20 ml, en presencia de 4 ml de agua desgasificada, bajo 30 bares de hidrógeno, durante 18 horas. Las reacciones se realizan a una escala de 0,5 mmol con una relación aldehído/amina de 1/1,5 (excepto la línea 1: aldehído/amina (1/1) y adición de un

1% de ácido p-toluensulfónico). Las cantidades en% molar se han calculado con respecto al aldehído. NTf es la abreviatura de trifluorometanosulfonamida.

Tabla 1 Resultados de las reacciones de aminación reductora catalizada por sales de hierro (II)

	Sal de hierro (II) (mol%)	Cantidad (mol% EDTANa ₂)	T(°C)	Observaciones
1	FeSO ₄ ·7H ₂ O (2)	10	150	0% de ivabradina - degradación
2	FeSO ₄ ·7H ₂ O (2)	10	85	0% de ivabradina
3	FeCl ₂ ·4H ₂ O (5)	10	85	0% de ivabradina
4	FeBr ₂ ·4H ₂ O (5))	10	85	0% de ivabradina
5	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (5)	10	85	0% de ivabradina
6	Fe(NTf ₂) ₂ ·6H ₂ O (5)	10	85	0% de ivabradina

5

La publicación de Beller describe la aminación reductora de diversos aldehídos con derivados de anilina, en presencia de Fe₃(CO)₁₂ en tolueno, bajo 50 bares de hidrógeno, a 65°C.

10 La aplicación de las condiciones descritas en dicha publicación a la preparación de ivabradina no permite obtener el producto esperado.

La siguiente tabla resume los ensayos efectuados en presencia de un 1,7% molar de Fe₃(CO)₁₂ en diversos disolventes a 65°C bajo 25 bares de hidrógeno durante 18 horas.

15 Las reacciones se realizan en un autoclave de 20 ml en presencia de 4 ml de disolvente desgasificado.

Los ensayos se realizan a una escala de 1 mmol con una relación aldehído/amina de 1/1 con adición de un 1% de ácido p-toluensulfónico.

Tabla 2 Resultados de las reacciones de aminación reductora catalizada por Fe₃(CO)₁₂

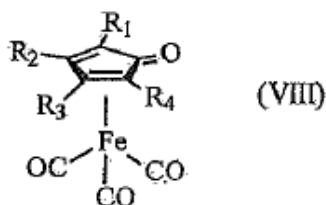
	Disolvente	Observaciones
1	Tolueno	0% de ivabradina
2	Diclorometano	0% de ivabradina
3	Tetrahidrofurano	0% de ivabradina
4	N-metilpirrolidona	0% de ivabradina

20

Un grupo atractor de electrones es un grupo que atrae los electrones más de lo que lo haría un átomo de hidrógeno que ocupara la misma posición en la molécula.

Entre los grupos atractores de electrones se pueden mencionar, de forma no limitativa, los siguientes grupos éster, ácido, nitrilo, aldehído, cetona, amida, nitro, sulfona, sulfóxido, sulfoximina, sulfonamida o diéster fosfórico.

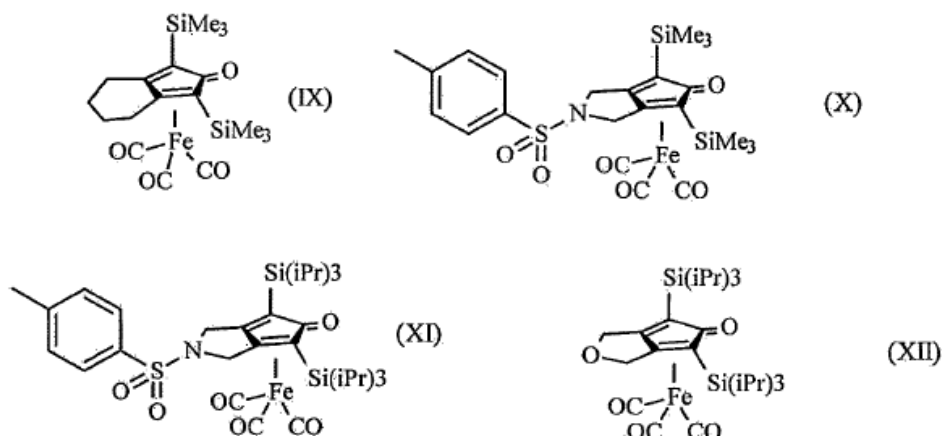
En una forma de realización de la invención, el catalizador basado en hierro utilizado en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) tiene la siguiente fórmula general:



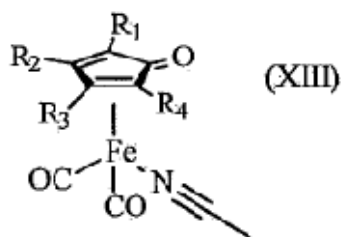
donde R_2 y R_3 representan en cada caso un átomo de hidrógeno o forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo que posee de 3 a 7 miembros de cadena, y R_1 y R_4 representan, independientemente:

- un grupo $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, en el que R_5 , R_6 y R_7 representan, independientemente, un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido, o
- un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

El catalizador de fórmula (VIII) utilizado en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) se selecciona preferentemente de entre los siguientes catalizadores:



En otra forma de realización de la invención, el catalizador basado en hierro utilizado en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) tiene la siguiente fórmula general:

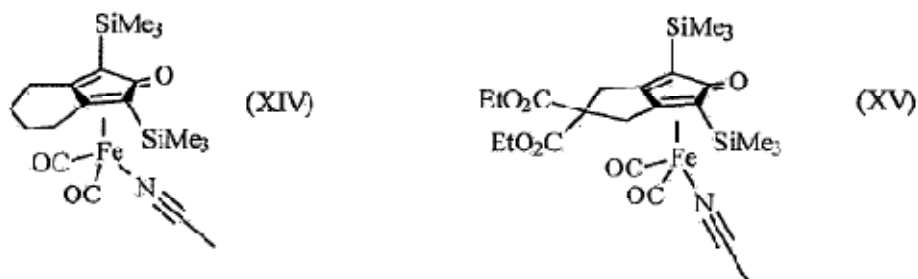


5

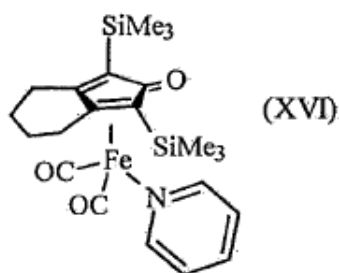
en la que R_2 y R_3 representan en cada caso un átomo de hidrógeno o forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo que posee de 3 a 7 miembros de cadena, y R_1 y R_4 representan, independientemente,

- 10
- un grupo $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, en el que R_5 , R_6 y R_7 representan, independientemente, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
 - un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- 15
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

El catalizador de fórmula (XIII) utilizado en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) se selecciona preferentemente de entre los siguientes catalizadores:

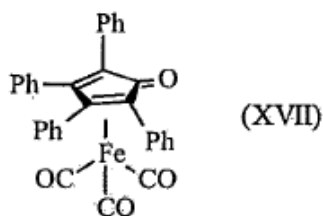


En otra forma de realización de la invención, el catalizador basado en hierro utilizado en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) tiene la siguiente fórmula general:



5

En otra forma de realización de la invención, el catalizador basado en hierro utilizado en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) tiene la siguiente fórmula general:



- 10 La cantidad de catalizador utilizada en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) oscila entre el 1% y el 10% molar con respecto al aldehído.

- La cantidad de *N*-óxido de trimetilamina utilizada en la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) oscila entre 0 y 3 equivalentes con respecto al catalizador, de forma especialmente preferente entre 0,5 y 1,5 equivalentes con respecto al catalizador.
- 15

- La presión de hidrógeno durante la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) oscila preferentemente entre 1 y 20 bar, preferiblemente entre 1 y 10 bar y de forma especialmente preferente entre 1 y 5 bar.
- 20

Entre los disolventes que pueden utilizarse para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) se pueden mencionar, de forma no limitativa, alcoholes, preferentemente etanol, isopropanol, trifluoroetanol, terc-butanol o metanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo y dioxano.

Preferentemente, el disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción de aminación reductora del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) es etanol.

La temperatura de la reacción de aminación reductora entre el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (VI) oscila preferentemente entre 25 y 100°C, preferiblemente entre 50 y 100°C y de forma especialmente preferente entre 80 y 100°C.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizan en gel de sílice 70-230 mesh.

Los espectros de RMN ¹H se registran a 400 MHz.

Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (referencia interna TMS).

Para cuantificar los picos se utilizan las siguientes abreviaturas: singlete (s), doblete (d), doblete de doblete (dd), triplete (t), cuádruplete (q), multiplete (m).

Los catalizadores utilizados en el procedimiento de la invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en las siguientes publicaciones: *Synlett* 1992, pp 1002-1004, *Synlett* 1993, pp 924-926 y *Advanced Synthesis and Catalysis* 2012, 354 (4), pp 597-601.

Procedimiento general A de preparación de 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-tetrahydro-2H-3-benzacepin-2-ona

En un autoclave de acero inoxidable limpio y seco se introducen, bajo atmósfera de argón, 1 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanoamina y 1 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzacepin-3-il)propanal. La mezcla se desgasifica por tres ciclos de vacío/argón y se añaden 2 ml de etanol destilado y desgasificado. La solución se agita durante una hora a 85°C.

En un tubo de Schlenk, bajo atmósfera de argón se prepara una mezcla de un 5% molar de hierro y un 5% molar de *N*-óxido de trimetilamina en 1 ml de etanol durante 30 minutos y después se introduce en el autoclave.

- 5 A continuación, el autoclave se pone bajo presión de hidrógeno (5 bar) y el medio de reacción se agita durante 16 horas a 85°C, después el autoclave se lleva de vuelta a temperatura ambiente y se descomprime. El medio de reacción se filtra a través de alúmina neutra desactivada (3% de agua) utilizando acetato de etilo como disolvente.

- 10 El producto bruto se purifica con gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo (95/5) con un 0,5% de trietilamina) para obtener el producto esperado.

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

- 15 En un autoclave de acero inoxidable limpio y seco se introducen, bajo atmósfera de argón, 1 mmol de [(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-*N*-metilmetanoamina y 1 mmol de 3-(7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-il)propanal. La mezcla se desgasifica por tres ciclos de vacío/argón y se añaden 3 ml de etanol destilado y desgasificado. La solución se agita durante una hora a 85°C. El complejo de hierro (5% molar) se añade bajo argón.
- 20 A continuación, el autoclave se pone bajo presión de hidrógeno (5 bar) y el medio de reacción se agita durante 16 horas a 85°C, después el autoclave se lleva de vuelta a temperatura ambiente y se descomprime.

El medio de reacción se filtra a través de alúmina neutra desactivada (3% de agua) utilizando acetato de etilo como disolvente.

- 25 El producto bruto se purifica con gel de sílice (eluyente: pentano/acetato de etilo (95/5) con un 0,5% de trietilamina) para obtener el producto esperado.

Ejemplo 1

- Se prepara 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A en presencia del catalizador de hierro de fórmula (IX). Rendimiento = 61%
- 30

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 6,67 y 6,64 (2s, 2H); 6,55 y 6,50 (2s, 2H); 3,79 y 3,78 (2s, 12H); 3,76 (s, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,45 (m, 3H); 3,17 (dd, 1H); 2,99 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,50 (dd, 1H); 2,37 (t, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,72 (q, 2H).

Ejemplo 2

- 5 Se prepara 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-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A en presencia del catalizador de hierro de fórmula (X). Rendimiento = 63%

Ejemplo 3

- 10 Se prepara 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-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A en presencia del catalizador de hierro de fórmula (XI). Rendimiento = 79%

Ejemplo 4

- 15 Se prepara 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-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general A en presencia del catalizador de hierro de fórmula (XII). Rendimiento = 68%

Ejemplo 5

- 20 Se prepara 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-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general B en presencia del catalizador de hierro de fórmula (XIV). Rendimiento = 68%

Ejemplo 6

- 25 Se prepara 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-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo con el procedimiento general B en presencia del catalizador de hierro de fórmula (XV). Rendimiento = 68%

Ejemplo 7

- 30 Se prepara 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](methil)-amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo

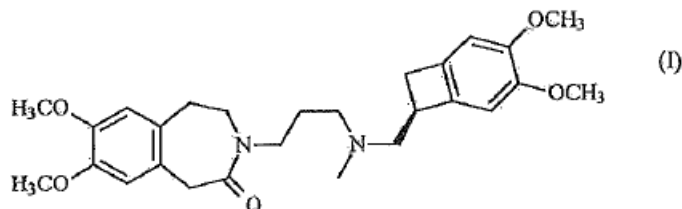
con el procedimiento general B en presencia del catalizador de hierro de fórmula (XVI).Rendimiento = 59%

Ejemplo 8

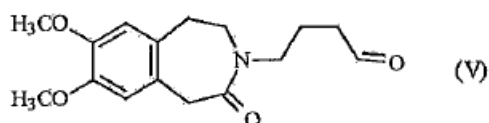
Se prepara 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)-
 5 amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzacepin-2-ona de acuerdo
 con el procedimiento general B en presencia del catalizador de hierro de fórmula
 (XVII).Rendimiento = 48%

REIVINDICACIONES

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

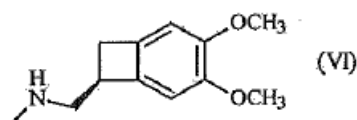


caracterizado porque el compuesto de fórmula (V):

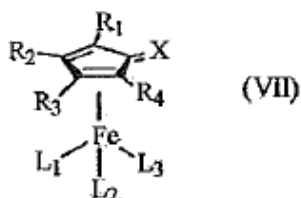


5

se somete a una reacción de aminación reductora con la amina de fórmula (VI):



en presencia de un catalizador basado en hierro de fórmula (VII):



10

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ representan, independientemente:

- un átomo de hidrógeno, o
- un grupo -SiR₅R₆R₇, en el que R₅, R₆ y R₇ representan, independientemente, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o
- un grupo atractor de electrones, o
- una amina alifática, aromática, heteroaromática o que porta un grupo atractor de electrones, o

15

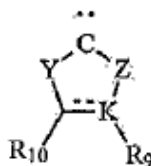
20

- un éter alifático, aromático o heteroaromático, o R_1 y R_2 , o R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 forman de dos en dos, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros de cadena,

5 X representa:

- un átomo de oxígeno, o
- un grupo -NH, o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alifático, aromático, heteroaromático o atractor de electrones, o
- un grupo -PH, o un átomo de fósforo sustituido con uno o varios grupos alifáticos, aromáticos o atractores de electrones, o
- un átomo de azufre,

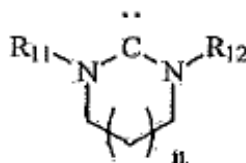
10 L_1 , L_2 y L_3 representan, independientemente, un grupo carbonilo, nitrilo, isonitrilo, heteroaromático, fosfina, fosfito, fosfonita, fosforamidita, fosfinita, fosfolano, fosfoleno, amina alifática, amina aromática, amina heteroaromática, amina que porta un grupo atractor de electrones, éter alifático, éter aromático, éter heteroaromático, sulfona, sulfóxido, sulfoximina o un carbeno *n*-heterocíclico que posee una de las dos fórmulas siguientes:



20 en la que Y y Z representan, independientemente un átomo de azufre o de oxígeno, o un grupo NR_8 , representando R_8 un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido; K representa un átomo de carbono o nitrógeno; R_9 y R_{10} representan, forma independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo

25 opcionalmente sustituido, un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un éter alifático, aromático o heteroaromático, una amina alifática, aromática o heteroaromática; o R_9 y R_{10} forman de dos en dos, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros de cadena,

30 o



en la que R_{11} y R_{12} representan, independientemente, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, y n es igual a 1 o 2,

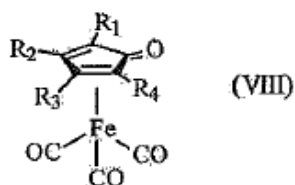
5 en presencia o no de *N*-óxido de trimetilamina,

bajo una presión de hidrógeno entre 1 y 20 bar,

en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos,

a una temperatura entre 25 y 100°C.

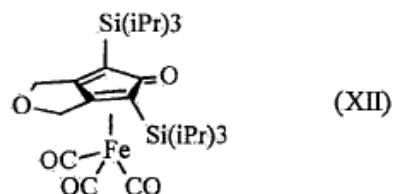
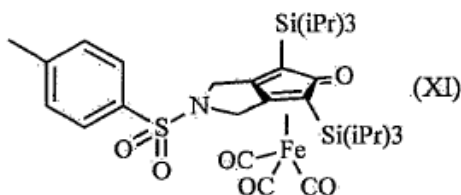
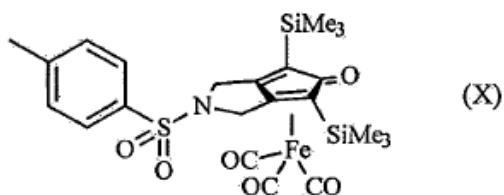
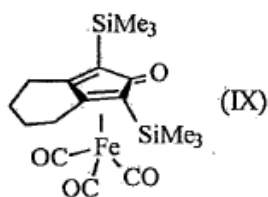
2. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque
10 el catalizador basado en hierro tiene la siguiente fórmula general:



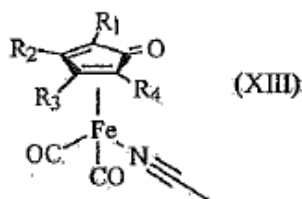
donde R_2 y R_3 representan en cada caso un átomo de hidrógeno o forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros de cadena, y R_1 y R_4 representan,
15 independientemente:

- un grupo $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, en el que R_5 , R_6 y R_7 representan, independientemente, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido, o
- 20 • un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

3. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque
25 el catalizador basado en hierro se selecciona de entre:



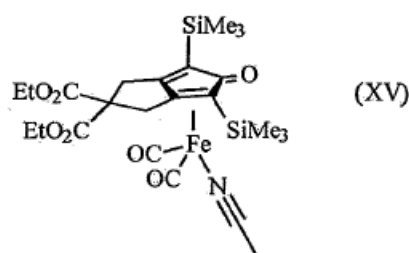
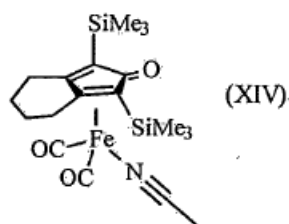
4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador basado en hierro tiene la siguiente fórmula general:



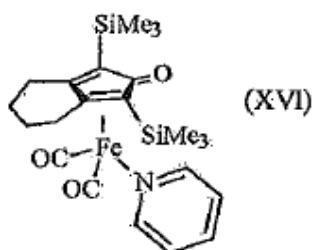
5 en la que R_2 y R_3 representan en cada caso un átomo de hidrógeno o forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un carbociclo o un heterociclo de 3 a 7 miembros de cadena, y R_1 y R_4 representan, independientemente:

- un grupo $-\text{SiR}_5\text{R}_6\text{R}_7$, en el que R_5 , R_6 y R_7 representan independientemente un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido, o
- un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

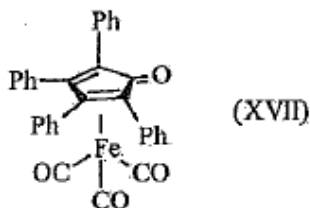
5. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador basado en hierro se selecciona de entre:



6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador basado en hierro tiene la siguiente fórmula:



7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador basado en hierro tiene la siguiente fórmula:



8. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la cantidad de catalizador utilizada en la reacción de aminación reductora oscila entre el 1% y el 10% molar con respecto al aldehído.
9. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la cantidad de *N*-óxido de trimetilamina utilizada en la reacción de aminación reductora oscila entre 0 y 3 equivalentes con respecto al catalizador.
10. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 9, caracterizado porque la cantidad de *N*-óxido de trimetilamina utilizada en la reacción de aminación reductora oscila entre 0,5 y 1,5 equivalentes con respecto al catalizador.

11. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la presión de hidrógeno durante la reacción de aminación reductora oscila preferentemente entre 1 y 10 bar.
- 5 12. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el disolvente de la reacción de aminación reductora es un alcohol.
13. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 12, caracterizado porque el disolvente de la reacción de aminación reductora es etanol.
- 10 14. Procedimiento de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la temperatura de la reacción de aminación reductora oscila entre 50 y 100°C.