



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1008841-5 A2



(22) Data do Depósito: 03/02/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 26/05/2020

(54) Título: PROCESSO DE SÍNTESE DA IVABRADINA E DE SEUS SAIS DE ADIÇÃO A UM ÁCIDO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL

(51) Int. Cl.: C07D 223/16; A61K 31/55; A61P 9/10; A61P 9/06; A61P 9/04.

(30) Prioridade Unionista: 04/02/2009 FR 09/00457.

(71) Depositante(es): LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es): JEAN-LOUIS PEGLION; AIMÉE DESSINGES; BERNARD SERKIZ; JEAN-MICHEL LERESTIF; JEAN-PIERRE LECOUE.

(86) Pedido PCT: PCT FR2010000080 de 03/02/2010

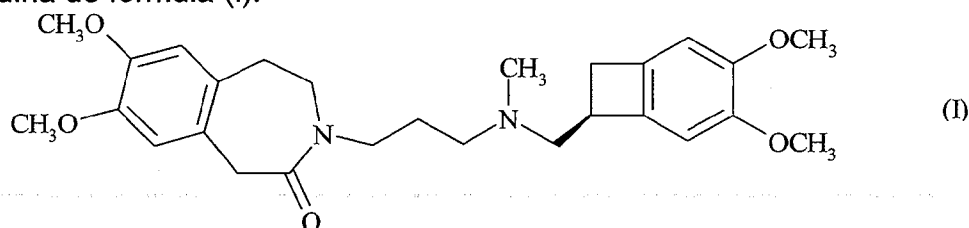
(87) Publicação PCT: WO 2010/089475 de 12/08/2010

(85) Data da Fase Nacional: 03/08/2011

(57) Resumo: PROCESSO DE SÍNTESE DA IVABRADINA E DE SEUS SAIS DE ADIÇÃO A UM ÁCIDO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL A presente invenção refere-se ao processo de síntese da ivabradina de fórmula (1), e de seus sais de adição a um ácido farmacêuticamente aceitável.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO DE SÍNTESE DA IVABRADINA E DE SEUS SAIS DE ADIÇÃO A UM ÁCIDO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL"**.

A presente invenção refere-se a um processo de síntese da ivabradina de fórmula (I):

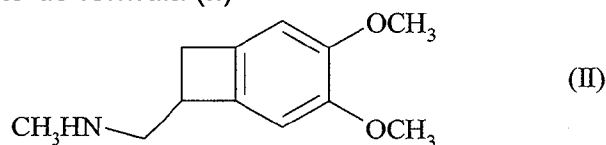


ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil}(metil)-amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-3-benzapin-2-ona, de seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável e de seus hidratos.

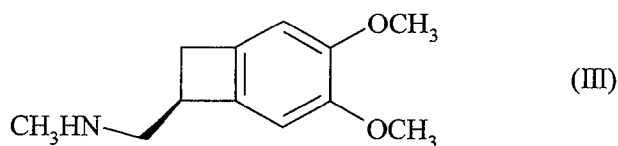
A ivabradina, assim como seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, e mais especialmente seu cloridrato possuem propriedades farmacológicas e terapêuticas muito interessantes, notadamente propriedades bradicardisantes, que tornam esses compostos úteis no tratamento ou na prevenção das diferentes situações clínicas de isquemia miocárdica tais como a angina de peito, o enfarto do miocárdio e as perturbações do ritmo associadas, assim como nas diferentes patologias que compreendem perturbações do ritmo, notadamente supraventriculares, e na insuficiência cardíaca.

A preparação e a utilização em terapêutica da ivabradina e de seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, e mais especialmente de seu cloridrato, foram descritas na patente europeia EP 0 534 859.

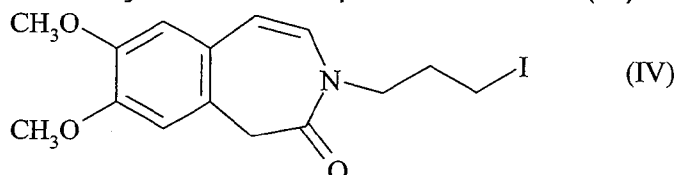
Essa patente descreve a síntese do cloridrato da ivabradina a partir do composto de fórmula (II)



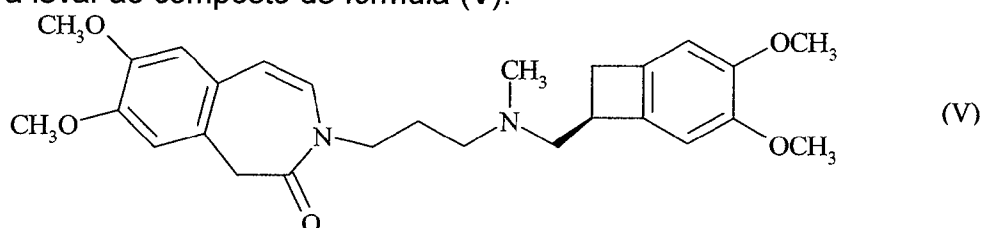
que é desdobrado para levar ao composto de fórmula (III):



que é colocado em reação com o composto de fórmula (IV):



para levar ao composto de fórmula (V):

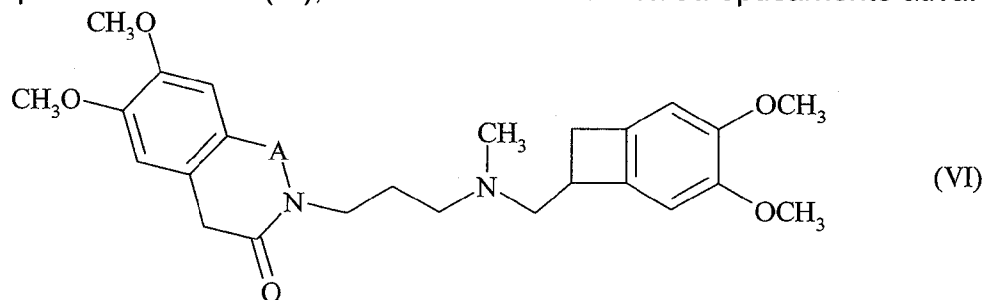


cuja hidrogenação catalítica leva à ivabradina, que é então transformada em seu cloridrato.

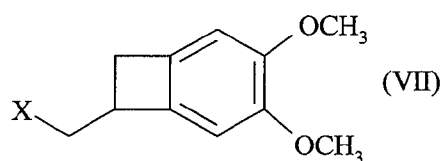
- 5 O inconveniente dessa via de síntese é de só levar à ivabradina com um rendimento de 1%.

Considerando-se o interesse farmacêutico desse composto, era importante poder ter acesso a ele com um processo de síntese de bom desempenho, que leva à ivabradina com um bom rendimento.

- 10 A presente invenção refere-se a um processo de síntese do composto de fórmula (VI), em sua forma racêmica ou opticamente ativa:

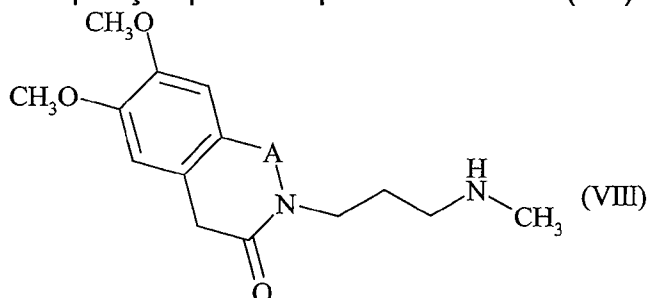


em que A representa $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ ou $\text{HC}=\text{CH}$, caracterizado pelo fato de que submete-se o composto de fórmula (VII), sob forma racêmica ou opticamente ativa:



em que X representa um átomo de halogênio, um grupamento mesilato ou um grupamento tosilato,

a uma reação de alquilação pelo composto de fórmula (VIII):

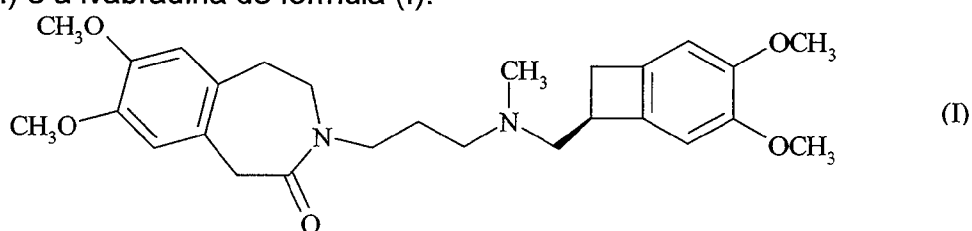


em que A é tal como definido precedentemente,

- 5 em presença de uma base,
em um solvente orgânico.

Em um modo de realização preferido da invenção, o composto de fórmula (VII) está sob a forma opticamente ativa, e mais especialmente de configuração (S).

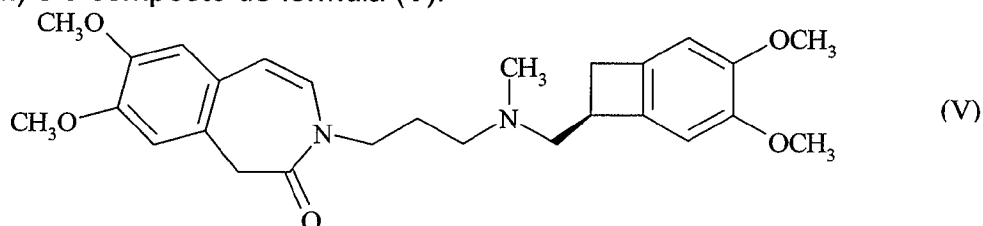
- 10 No caso em que A representa $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$, o produto da alquilação do composto de fórmula (VII) de configuração (S) pelo composto de fórmula (VIII) é a ivabradina de fórmula (I):



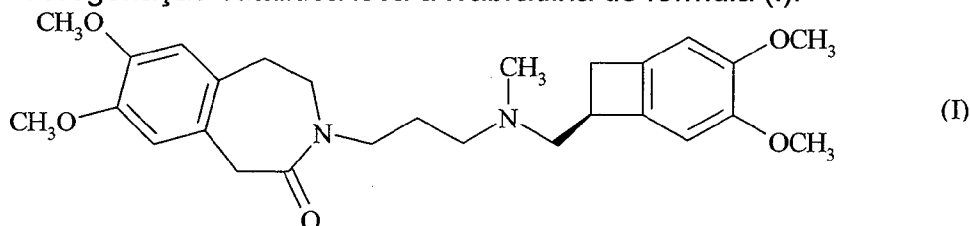
- que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacêuticamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoracético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.
- 15

No caso em que A representa $\text{HC}=\text{CH}$, o produto da alquilação do composto de fórmula (VII) de configuração (S) pelo composto de fórmula

(VIII) é o composto de fórmula (V):



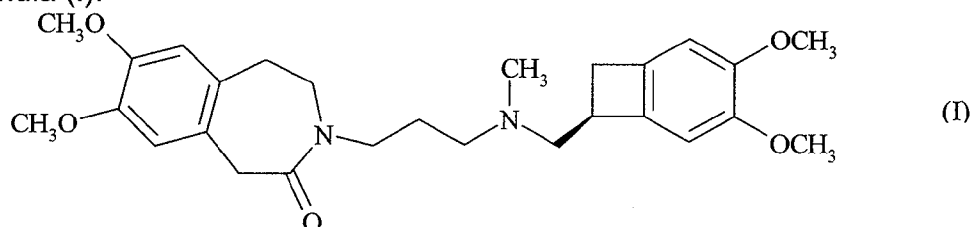
cuja hidrogenação catalítica leva à ivabradina de fórmula (I):



que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoracético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.

Em um outro modo de realização preferido da invenção, o composto de fórmula (VII) está sob a forma racêmica. A reação de alquilação do composto de fórmula (VII) racêmico pelo composto de fórmula (VIII) é então seguida por uma etapa de resolução óptica do composto de fórmula (VI) obtido.

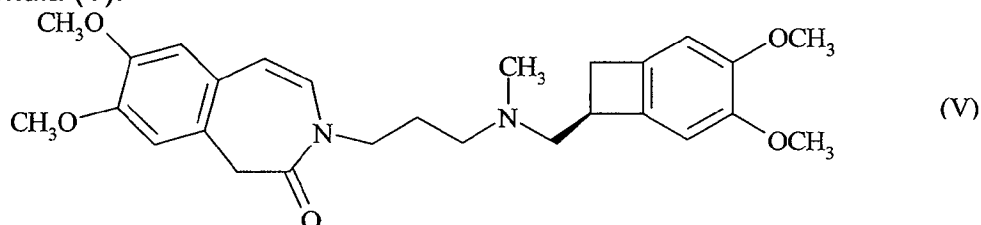
No caso em que A representa $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$, o produto obtido depois da etapa de resolução óptica do composto de fórmula (VI) é a ivabradina de fórmula (I):



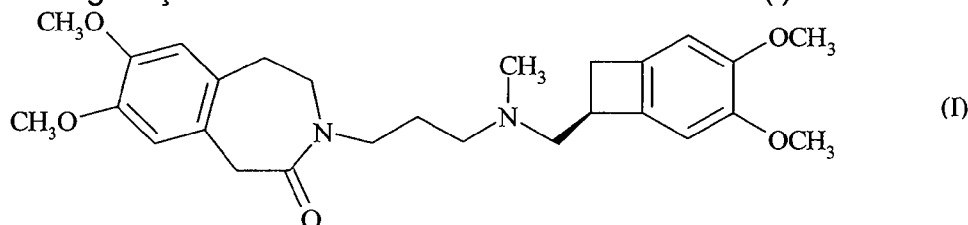
que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoracético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico,

metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.

No caso em que A representa $\text{HC}=\text{CH}$, o produto obtido depois da etapa de resolução óptica do composto de fórmula (VI) é o composto de fórmula (V):



- 5 cuja hidrogenação catalítica leva à ivabradina de fórmula (I):



- que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoracético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.
- 10

- Entre as bases que podem ser utilizadas para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII), podem ser citados a título não limitativo o carbonato de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de cério, o hidrogenocarbonato de potássio e o hidrogenocarbonato de sódio.
- 15

A base preferencialmente utilizada para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII) é o carbonato de potássio.

- Entre os solventes que podem ser utilizados para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII), podem ser citados a título não limitativo a acetonitrila, a acetona ou a butan-2-ona.
- 20

O solvente preferencialmente utilizado para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VII) é a

acetonitrila.

Os compostos de fórmula (VIIa) em sua forma racêmica ou opticamente ativa, casos especiais dos compostos de fórmula (VII) para os quais X representa um átomo de halogênio ou um grupamento mesilato, são produtos novos, úteis como intermediários de síntese na indústria química ou farmacêutica, notadamente na síntese da ivabradina, de seus sais de adição a um ácido farmacêuticamente aceitável e de seus hidratos, e são a esse título parte integrante da presente invenção.

Os exemplos abaixo ilustram a invenção.

10 Lista das abreviações utilizadas:

DMF: *N,N*-dimetilformamida

IV: infravermelho

Os pontos de fusão (PF) foram medidos no banco Köfler.

15 EXEMPLO 1: 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona

Solubilizar 50 g (0,18 mol) de 3-(7,8-dimetóxi-2-oxo-1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-propionaldeído em 625 mL de metanol. Resfriar essa solução a 0°C. E depois adicionar 62,5 mL (0,18 mol; 4,5 equivalentes) de uma solução aquosa a 40% de metilamina. Agitar uma hora a 0°C, e depois adicionar 7,5 g (0,2 mol; 1,1 equivalente) de NaBH₄. Agitar 30 minutos a 0°C e depois agitar 12 horas em temperatura ambiente. Evaporar o metanol. O resíduo é coletado com uma solução aquosa de ácido clorídrico (1 N), lavado com acetato de etila e depois a fase aquosa é lavada a pH = 8 por adição de soda a 20% e extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada com água, secada em MgSO₄, filtrada e depois evaporada a seco para obter 52 g de um óleo.

Esse óleo é purificado por cromatografia rápida em 1,5 kg de sílica (eluente: diclorometano/etanol/NH₄OH: 80/20/2). Obtém-se 42 g de produto esperado sob a forma de um sólido branco.

30 Rendimento = 80%

PF = 68-70°C

Exemplo 2: 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-di-hidro-2H-3-benzaze-

pin-2-ona

Estágio 1: [3-(7,8-dimetóxi-2-oxo-1,2-di-hidro-3H-3-benzazepin-3-il)propil]-metil carbamato de *terc*-butila

Colocar em suspensão 1,7 g (7,8 mmols) de 7,8-dimetóxi-1,3-di-
 5 hidro-2H-3-benzazepin-2-ona em 35 mL de DMF e depois adicionar 374 mg
 (9,35 mmols, 1,2 equivalente) de hidreto de sódio (suspensão a 60% no ó-
 leo). Obtém-se uma solução amarelo-pálida límpida que é agitada uma hora
 a 25°C. E depois, adiciona-se gota a gota, 1,94 g (9,35 mmols, 1,2 equiva-
 lente) de (3-cloropropil) metilcarbamato de *terc*-butila em solução em 10 mL
 10 de DMF. Aquece-se a 50°C durante uma noite e depois evapora-se a seco o
 solvente. O resíduo é coletado na água e extraído com diclorometano. A fa-
 se orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e depois evaporada a seco. Ob-
 têm-se 4,2 g de um óleo que é purificado por cromatografia rápida em 200 g
 de sílica (eluente: diclorometano/acetato de etila: 80/20). Obtém se então 2,3
 15 g de produto do título sob a forma de óleo incolor.

Rendimento = 77%

IV (puro): $\nu = 1685, 1659, 1155, 1102, 872, 770 \text{ cm}^{-1}$.

Estágio 2: 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-di-hidro-2H-3-benzaze-
 pin-2-ona

20 Solubilizar em 30 mL de etanol 1,9 g (4,86 mmols) de produto
 obtido no estágio 1 e adicionar a essa solução 7 mL (24,3 mmols, 5 equiva-
 lentes) de etanol clorídrico (3,5 N). Aquecer uma noite a 60°C e evaporar a
 seco o meio de reação. O resíduo obtido é coletado com água, a fase aquo-
 sa é em seguida levada a pH = 8 por adição de soda a 20% e extraída com
 25 diclorometano. A fase orgânica é lavada com água, secada sobre MgSO₄,
 filtrada e depois evaporada a seco. Obtém-se 1,1 g de produto do título sob
 a forma de um óleo incolor.

Rendimento = 78%

IV (puro): $\nu = 3400, 1651, 1610, 1510, 856, 710 \text{ cm}^{-1}$.

30 EXEMPLO 3: (R,S)-7-(iodometil)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno

Adicionar na ordem em 60 mL de diclorometano: 4,8 g de P(Ph)₃
 (18,5 mmols; 1,2 equivalente), 1,2 g de imidazol (18,5 mmols; 1,2 equivalen-

te), esperar a obtenção de uma solução límpida, e depois adicionar 4,7 g de iodo (18,5 mmols; 1,2 equivalente). Observa-se a formação de um fino precipitado de iodidrato de imidazol. E depois sobre essa mistura adiciona-se gota a gota 3 g (15,4 mmols) de (3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanol em solução em 15 mL de diclorometano, observa-se uma exotermia de 20°C até 28°C. Deixa-se agitar 12 horas em temperatura ambiente.

Filtra-se um insolúvel, e depois evapora-se a seco para obter 15 g de um resíduo sob a forma de óleo. Esse produto é purificado por cromatografia rápida em 500 g de sílica (eluente = diclorometano/ciclo-hexano: 80/20). Obtém-se 4 g de derivado iodado sob a forma de óleo verde que cristaliza em temperatura ambiente.

Rendimento = 85%

PF = 55 a 60°C.

EXEMPLO 4: metanossulfonato de (R,S)-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) metila

Solubilizar 4 g (20,6 mmols) de (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metanol em 50 mL de diclorometano. Resfria-se a 0°C e adiciona-se 4,3 mL (31,0 mmols, 1,5 equivalente) de trietilamina. E depois verte-se gota a gota 1,9 mL de cloreto de mesila (24,7 mmols, 1,2 equivalentes) em solução em 10 mL de diclorometano. Agita-se uma noite em temperatura ambiente. A fase orgânica é lavada com uma solução aquosa de HCl (1 N) e depois com água, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada a seco para obter 4,7 g de produto do título sob a forma de um sólido bege.

Rendimento = 84%

PF = 98 a 100°C.

EXEMPLO 5: (R,S)-3-(3-((3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)metil)(metil)amino}propil)-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona

Solubiliza-se 1 g (3,28 mmols) de 7-(iodometil)-3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno em 20 mL de acetonitrila. Adicionam-se 907 mg (2 equivalentes) de K₂CO₃ e 959 mg (3,28 mmols) de 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona.

Esse meio de reação é aquecido em refluxo durante 4 horas.

Resfria-se, filtra-se um insolúvel e depois evapora-se a seco para obter 2 g de um óleo que é purificado por cromatografia rápida em 100 g de sílica (eluente = diclorometano/etanol/NH₄OH: 90/10/1). Obtêm-se 780 mg de produto esperado sob a forma de um óleo incolor que cristaliza em temperatura ambiente.

Rendimento = 51%

PF = 98 a 100°C.

Método alternativo

Solubiliza-se 1 g (3,67 mmols) de metanossulfonato de (*R,S*)-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) metila obtido no exemplo 4 em 20 mL de acetonitrila. Adiciona-se 1 g (7,34 mmols, 2 equivalentes) de K₂CO₃ e 1,07 g (3,67 mmols) de 7,8-dimetóxi-3-(3-metilamino-propil-1,3,4,5-tetra-hidro-benzo[d] azepin-2-ona. Esse meio de reação é aquecido em refluxo durante 48 horas. Resfria-se, filtra-se um insolúvel e depois evapora-se a seco para obter 1,8 g de um óleo que é purificado por cromatografia rápida primeiro em 100 g de sílica (eluente = diclorometano/etanol/NH₄OH: 90/10/1) e depois em 100 g de sílica (eluente = diclorometano/etanol/NH₄OH: 95/5/0,5) para obter o produto do título.

EXEMPLO 6: Cloridrato de 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona (resolução óptica)

2,1 g do composto racêmico obtido no exemplo 5 são separados em uma coluna de 60 cm x 60 mm, carregada com 2,1 kg de fase Chiralpak ® AD (granulometria a 20 µm). O eluente utilizado é uma mistura etanol / acetonitrila / dietilamina (10 / 90 / 0,1 em volume) a uma vazão de 50 mL/min. O detector ultravioleta associado é utilizado a um comprimento de onda de 280 nm.

Obtém-se 0,95 g do enantiômero de configuração (*R*) sob a forma de suspiro branco e depois 0,95 g do enantiômero de configuração (*S*) também sob a forma de suspiro branco.

O cloridrato do enantiômero de configuração (*S*) é em seguida

obtido seguindo-se o modo de operação descrito na patente EP 0 534 859 (exemplo 2, estágio E).

EXEMPLO 7: 3-{3-[[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}7,8-dimetóxi-1,3-di-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona

5 Solubiliza-se 1 g (3,28 mmols) de 7-(iodometil)-3,4-dimetóxi[4.2.0]octa-1,3,5-trieno em 20 mL de acetonitrila. Adicionam-se 907 mg (2 equivalentes) de K₂CO₃ e 952 mg (3,28 mmols) de 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]1,3-di-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona. O meio de reação é aquecido em refluxo durante 4 horas. Resfria-se, filtra-se um insolúvel e depois evapora-se a seco para obter 2 g de um óleo que é purificado por cromatografia rápida em 100 mg de sílica (eluente: diclorometano/etanol/NH₄OH: 90/10/1). Obtêm-se 700 mg de produto do título sob a forma de um óleo.

Rendimento = 47%

15 IV (puro): $\nu = 1656, 1607, 1511, 1723, 1206, 1101, 836, 760 \text{ cm}^{-1}$.

Método alternativo

Solubiliza-se 1 g (3,67 mmols) de metanossulfonato de (3,4-dimetóxi [4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) metila em 20 mL de acetonitrila. Adiciona-se 1 g (7,34 mmols, 2 equivalentes) de K₂CO₃ e 1,06 g (3,67 mmols) de 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-di-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona. O meio de reação é aquecido em refluxo durante 12 horas. Resfria-se, filtra-se um insolúvel e depois evapora-se a seco para obter 1,9 g de um óleo que é purificado por cromatografia rápida primeiro em 100 g de sílica (eluente: diclorometano/etanol/NH₄OH: 90/10/1) e depois em 100 g de sílica (eluente: 20 diclorometano/etanol/NH₄OH: 95/5/0,5) para obter o produto do título.

25 EXEMPLO 8: Cloridrato de 3-{3-[[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-3-benzazepin-2-ona

1,4 g do composto racêmico obtido no exemplo 7 é separado em 30 uma coluna de 60 cm x 60 mm, carregada com 3 kg de fase Chiralpak ® T101 (granulometria a 20 μm). O eluente utilizado é uma mistura etanol/acetonitrila/dietilamina (10/90/0,1 em volume) a uma vazão de 100

mL/min. O detector ultravioleta associado é utilizado a um comprimento de onda de 280 nm.

Obtém-se 0,56 g do enantiômero de configuração (*R*) sob a forma de um óleo incolor e depois 0,62 g do enantiômero de configuração (*S*) também sob a forma de um óleo incolor.

O composto de configuração (*S*) é em seguida hidrogenado seguindo-se o modo de operação descrito na patente EP 0 534 859 (exemplo 1, estágio D). O cloridrato obtido é preparado seguindo-se o modo de operação descrito na patente EP 0 534 859 (exemplo 2, estágio E).

10 EXEMPLO 9: Cloridrato de 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona

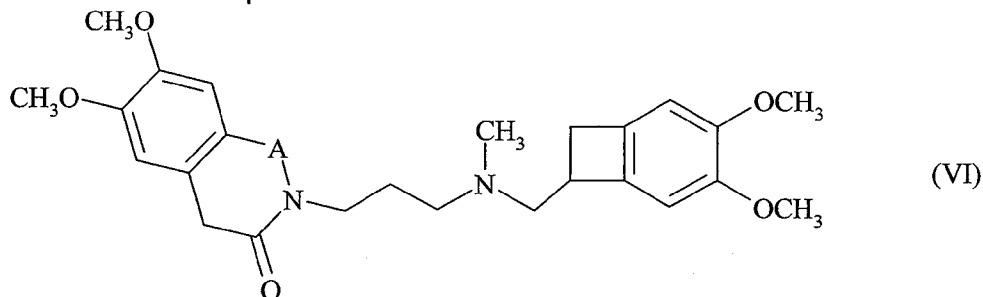
Operando-se como no exemplo 5 a partir de (7*S*)-(iodometil)-3,4-dimetoxibiciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trieno (ou de metanossulfonato de (7*S*)-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) metila) e de 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, obtém-se a ivabradina base, que é em seguida transformada em seu cloridrato seguindo-se o modo de operação descrito na patente EP 0 534 859 (exemplo 2, estágio E).

20 EXEMPLO 10: Cloridrato do 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetóxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona

Operando-se como no exemplo 7 a partir de (7*S*)-(iodometil)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno (ou de metanossulfonato de (7*S*)-(3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il) metila) e de 7,8-dimetóxi-3-[3-(metilamino)propil]-1,3-di-hidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, obtém-se um composto que é hidrogenado seguindo-se o modo de operação descrito na patente EP 0 534 859 (exemplo 1, estágio D) para levar à ivabradina base, que é em seguida transformada em seu cloridrato seguindo-se o modo de operação descrito na patente EP 0 534 859 (exemplo 2, estágio E).

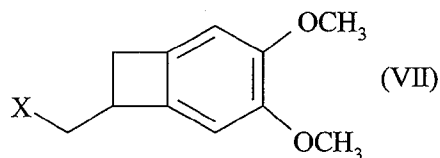
REIVINDICAÇÕES

1. Processo de síntese do composto de fórmula (VI), em sua forma racêmica ou opticamente ativa:



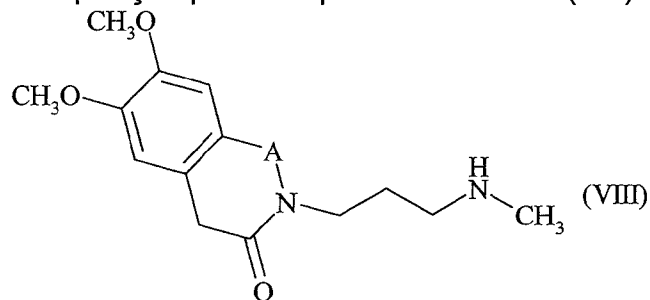
em que A representa $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ ou $\text{HC}=\text{CH}$,

5 caracterizado pelo fato de que submete-se o composto de fórmula (VII), sob forma racêmica ou opticamente ativa:



em que X representa um átomo de halogênio, um grupamento mesilato ou um grupamento tosilato,

a uma reação de alquilação pelo composto de fórmula (VIII):

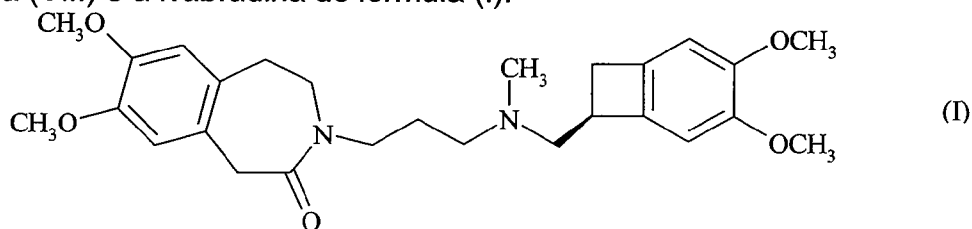


10 em que A é tal como definido precedentemente,
em presença de uma base,
em um solvente orgânico.

2. Processo de síntese, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (VII) está sob a forma opticamente ativa e mais especialmente de configuração (S).

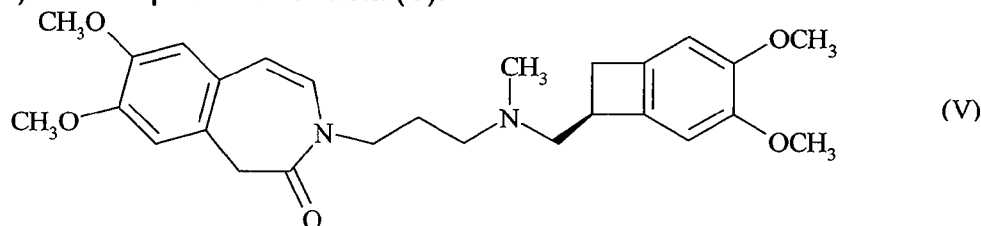
3. Processo de síntese, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o grupamento A representa H_2CH_2 e que o produto da reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fór-

mula (VIII) é a ivabradina de fórmula (I):

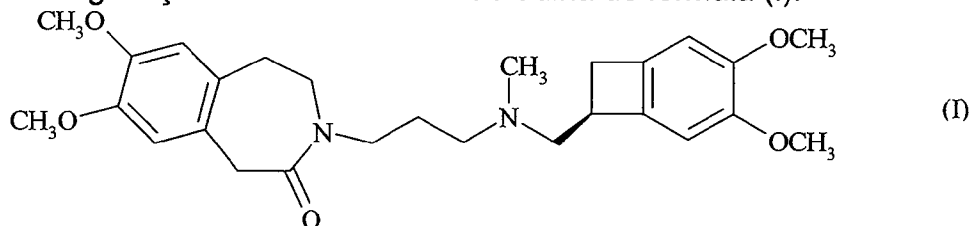


que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoracético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.

4. Processo de síntese, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o grupamento A representa HC=CH, e que o produto da alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII) é o composto de fórmula (V):



cujas hidrogenação catalítica leva à ivabradina de fórmula (I):

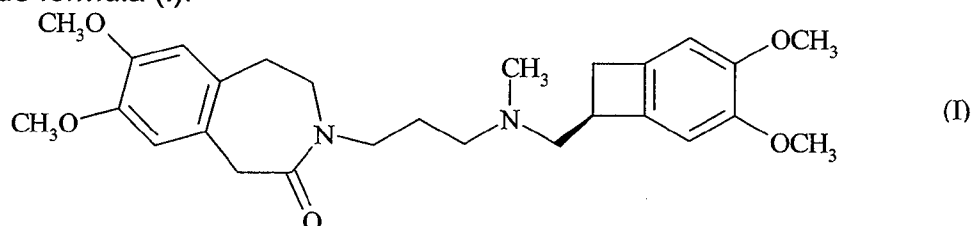


que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoracético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.

5. Processo de síntese, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (VII) está sob a forma racêmica e que a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo

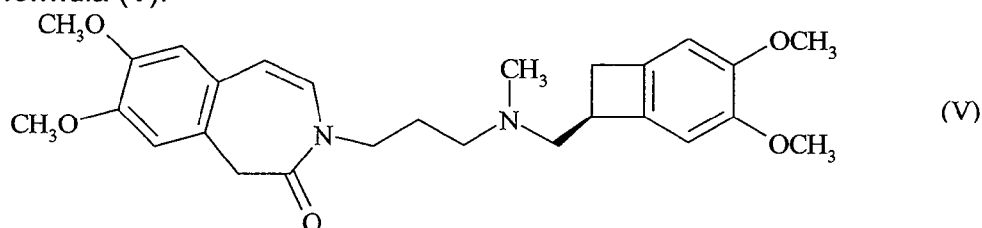
composto de fórmula (VIII) é seguida por uma etapa de resolução óptica do composto racêmico de fórmula (VI) obtido.

6. Processo de síntese, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que A representa $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ e que o produto obtido depois da etapa de resolução óptica do composto de fórmula (VI) é a ivabradina de fórmula (I):

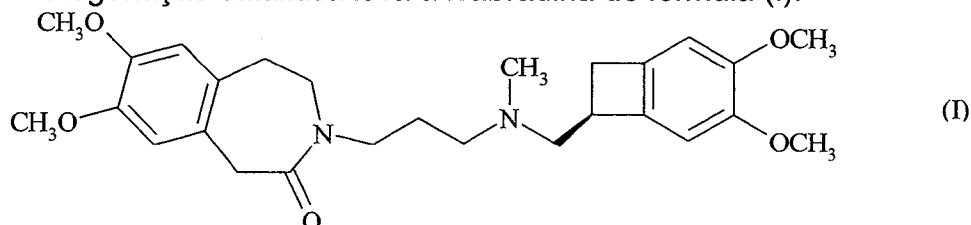


- que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.

7. Processo de síntese, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que A representa $\text{HC}=\text{CH}$ e que o produto obtido depois da etapa de resolução óptica do composto de fórmula (VI) é o composto de fórmula (V):



cujá hidrogenação catalítica leva à ivabradina de fórmula (I):



que pode eventualmente ser transformada em seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável, escolhido entre os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malônico,

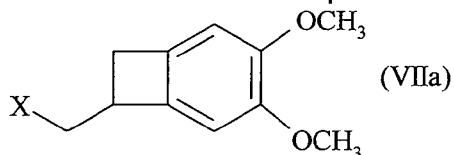
succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanossulfônico, benzenossulfônico e canfórico, e em seus hidratos.

8. Processo de síntese, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a base utilizada para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII) é escolhida entre o carbonato de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de cézio, o hidrogenocarbonato de potássio ou o hidrogenocarbonato de sódio.

9. Processo de síntese, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a base utilizada para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII) é o carbonato de potássio.

10. Processo de síntese, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o solvente utilizado para efetuar a reação de alquilação do composto de fórmula (VII) pelo composto de fórmula (VIII) é escolhido entre a acetonitrila, a acetona ou a butan-2-ona.

11. Composto de fórmula (VIIa), caso especial dos compostos de fórmula (VII), em sua forma racêmica ou opticamente ativa:

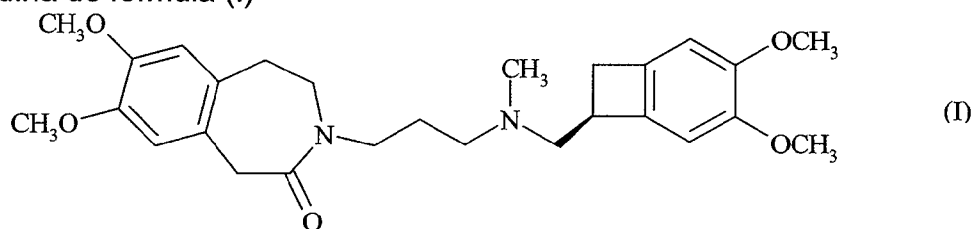


em que X representa um átomo de halogênio ou um grupamento mesilato.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO DE SÍNTESE DA IVABRADINA E DE SEUS SAIS DE ADIÇÃO A UM ÁCIDO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL"**.

5 A presente invenção refere-se ao processo de síntese da ivabradina de fórmula (I)



e de seus sais de adição a um ácido farmacologicamente aceitável.