

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 771**

51 Int. Cl.:
C07D 223/16 (2006.01)
C07C 217/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07870531 .6**
96 Fecha de presentación: **30.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2097383**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de ivabradina**

30 Prioridad:
30.11.2006 IN MU19662006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2012

73 Titular/es:
**CADILA HEALTHCARE LIMITED
ZYDUS TOWER SATELLITE CROSS ROADS
AHMEDABAD 380 015 GUJARAT, IN**

72 Inventor/es:
**DWIVEDI, Shriprakash Dhar;
KUMAR, Rajiv;
PATEL, Sunil Tribhovandas y
SHAH, Alpeshkumar Parvin Chandra**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

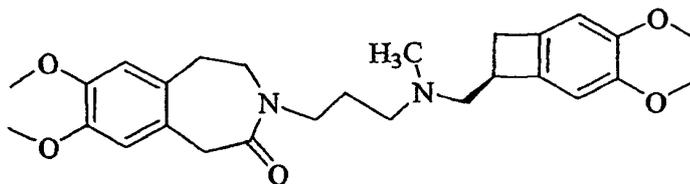
ES 2 381 771 T3

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

DESCRIPCIÓN

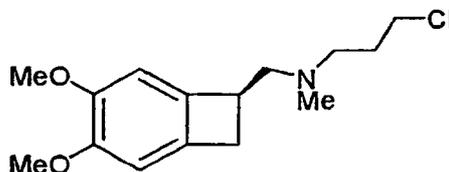
Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de ivabradina

5 El presente invento proporciona un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de ivabradina de fórmula (I) y de sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. La ivabradina es químicamente conocida como 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, y su sal hidrocloreto es útil en el tratamiento de la isquemia miocárdica.



(I)

10 El presente invento también se refiere al nuevo producto intermedio de fórmula (IV) para la preparación de ivabradina o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

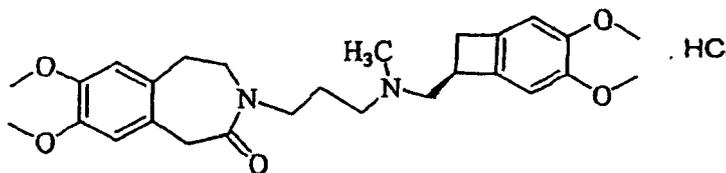


(IV)

El presente invento proporciona un nuevo producto intermedio para la preparación de hidrocloreto de ivabradina con rendimiento y pureza quiral elevados.

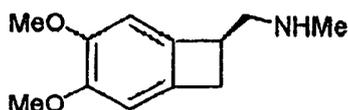
15 ANTECEDENTES DEL INVENTO

El hidrocloreto de ivabradina, hidrocloreto 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-benzazepin-2-ona de fórmula (Ia), tiene propiedades farmacológicas y terapéuticas muy valiosas, especialmente propiedades bradicárdicas, lo que hace que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diversas situaciones clínicas de isquemia miocárdica, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y alteraciones del ritmo asociadas, y también de diversas patologías que acarrear alteraciones del ritmo, especialmente alteraciones supraventriculares del ritmo, y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

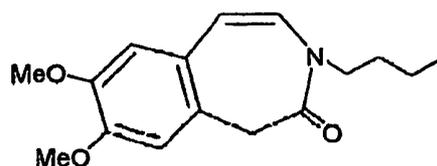


(Ia)

25 En la Patente Europea EP 0534859 se han descrito la preparación y el uso terapéutico de la ivabradina y sales de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable, y más especialmente de su hidrocloreto. En esta patente se describe la síntesis de hidrocloreto de ivabradina al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (a) con el compuesto de fórmula (b):



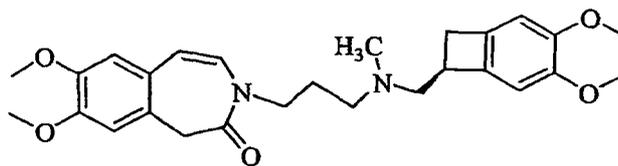
(a)



(b)

30

para obtener el compuesto de fórmula (c); la subsiguiente hidrogenación catalítica da lugar a la ivabradina, que es posteriormente convertida en su sal hidrocioruro:



(c)

- 5 Este procedimiento descrito permite producir hidrocioruro de ivabradina con un rendimiento muy bajo: menos del 17% en su totalidad para las 3 operaciones.

En el Documento US 5296482 se describe otro procedimiento para preparar ivabradina. De acuerdo con el procedimiento, se trata el isómero (+) de ivabradina con HCl acuoso, y una recristalización en acetonitrilo conduce luego a la formación de la sal hidrocioruro de ivabradina, que tiene un punto de fusión de 135-140 °C.

- 10 En la Patente de EE.UU. nº 7.176.197 B2 se describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina α del hidrocioruro de ivabradina, que comprende hacer reaccionar 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona con etanol, lo que va seguido de la adición de hidrocioruro de (7S)-[3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamina con etanol y agua; una cristalización final en una mezcla de tolueno y 1-metil-2- pirrolidinona proporciona la forma cristalina α del hidrocioruro de ivabradina.

- 15 En el Documento US 2006/0194962 A1 se describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina β del hidrocioruro de ivabradina, procedimiento que se caracteriza por que una mezcla de hidrocioruro de ivabradina y agua o una mezcla de hidrocioruro de ivabradina, isopropanol y agua es calentada hasta que la disolución es completa y es luego enfriada progresivamente hasta que la cristalización es completa, y los cristales formados son recogidos.

- 20 En el Documento US 2006/0194963 A1 también se describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina γ del hidrocioruro de ivabradina, procedimiento que se caracteriza por que una mezcla de hidrocioruro de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de hidrocioruro de ivabradina, 2-etoxietanol y agua, o una mezcla de hidrocioruro de ivabradina, etanol y agua es calentada hasta que la disolución es completa y es luego enfriada hasta que la cristalización es completa, y el producto es recogido por filtración.

- 25 En el Documento US 2006/0194965 A1 se describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina β d del hidrocioruro de ivabradina, procedimiento que se caracteriza por que una mezcla de hidrocioruro de ivabradina y agua o una mezcla de hidrocioruro de ivabradina, isopropanol y agua es calentada hasta que la disolución es completa y es luego enfriada progresivamente hasta que la cristalización es completa, y los cristales formados de este modo son recogidos y deshidratados.

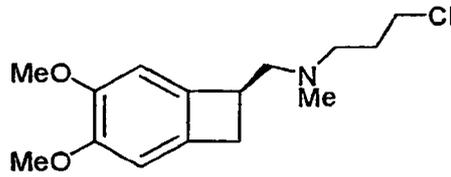
- 30 En el Documento US 2006/01945964 A1 también se refiere a un procedimiento para la preparación de la forma cristalina γ d del hidrocioruro de ivabradina, procedimiento que se caracteriza por que una mezcla de hidrocioruro de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de hidrocioruro de ivabradina, 2-etoxietanol y agua, o una mezcla de hidrocioruro de ivabradina, etanol y agua es calentada hasta que la disolución es completa y es luego enfriada hasta que la cristalización es completa, y los cristales obtenidos son recogidos por filtración y son deshidratados.

- 35 En el Documento US 2007/0082886 se describen la forma cristalina δ d del hidrocioruro de ivabradina y un procedimiento para la preparación de la forma cristalina δ d del hidrocioruro de ivabradina, en el que se precalienta acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade hidrocioruro de ivabradina, se deja que la disolución obtenida se enfríe a la temperatura ambiental y se mantiene a esa temperatura hasta que la cristalización es completa, y se deshidratan los cristales formados.

40 OBJETO DEL INVENTO

Un objeto del presente invento es proporcionar un procedimiento para preparar ivabradina de fórmula (I).

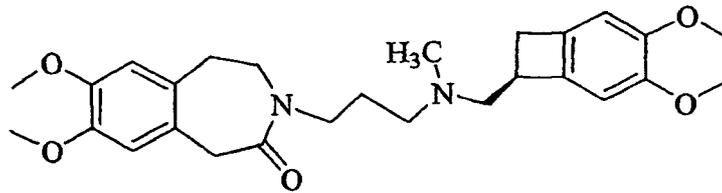
Otro objeto del presente invento es proporcionar un nuevo producto intermedio de fórmula (IV) para la preparación de hidrocioruro de ivabradina.



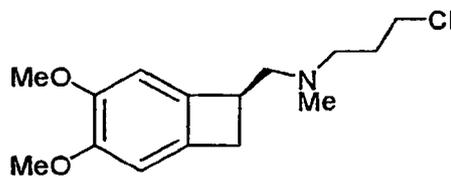
(IV)

SUMARIO DEL INVENTO

5 El presente invento proporciona un procedimiento para preparar ivabradina de fórmula (I) o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables a través de un nuevo producto intermedio de fórmula (IV).

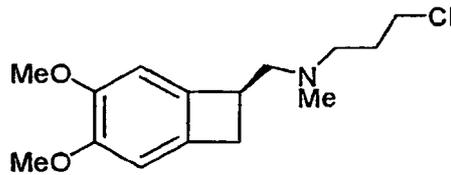


(I)



(IV)

10 El presente invento se refiere a un nuevo producto intermedio de fórmula (IV) y a un procedimiento para su preparación.

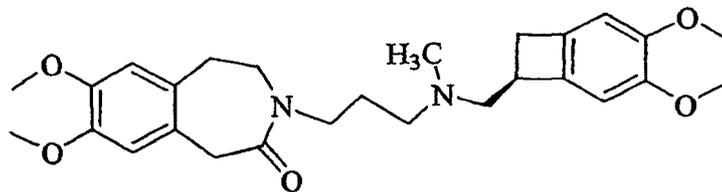


(IV)

15 El presente invento proporciona un nuevo producto intermedio para la preparación de hidrocloreto de ivabradina con rendimiento y pureza quiral elevados.

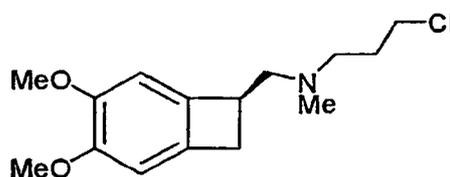
DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento proporciona un procedimiento para preparar ivabradina de fórmula (I) o sus sales, solvatos o hidrato farmacéuticamente aceptables



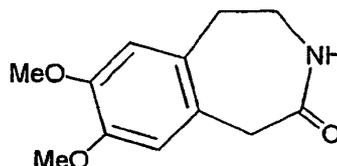
(I)

20 al hacer reaccionar 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV)



(IV)

con 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona de fórmula V o su sal alcalina



(V)

5

en presencia de una base en un disolvente adecuado para obtener ivabradina de fórmula (I). Ésta puede ser posteriormente convertida en sus sales, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables.

La reacción de condensación del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se lleva preferiblemente a cabo en presencia de una base seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico y similares. La base preferida es carbonato potásico o terc-butóxido potásico.

10

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (V) es tratado con un hidróxido, carbonato o alcóxido de metal alcalino para formar la sal de metal alcalino de fórmula (V), que es ulteriormente hecha reaccionar con el compuesto de fórmula (IV) para obtener ivabradina.

15

La reacción se lleva preferiblemente a cabo en un disolvente adecuado. El sistema disolvente se selecciona preferiblemente con objeto de facilitar la reacción de condensación y permitir la subsiguiente separación de la ivabradina. Ventajosamente, tanto el compuesto de fórmula (IV) como el compuesto de fórmula (V) son solubles, al menos parcialmente, en el sistema disolvente, al menos a temperaturas elevadas. En el procedimiento, se puede poner una mezcla, suspensión o disolución del compuesto de fórmula (V) y un disolvente en contacto con un compuesto de fórmula (IV) o, por el contrario, se puede poner una mezcla, suspensión o disolución del compuesto de fórmula (IV) y un disolvente en contacto con un compuesto de fórmula (V). En otra realización, ambos componentes se pueden combinar con un sistema disolvente antes de ser puestos en contacto, por lo que el sistema disolvente utilizado para el compuesto (IV) puede ser idéntico o distinto al sistema disolvente utilizado para el compuesto (V). El sistema disolvente puede estar compuesto de un solo disolvente o de una mezcla de disolventes.

20

Los disolventes adecuados incluyen disolventes polares próticos o apróticos seleccionados de entre un alcohol inferior ($C_1 - C_6$) tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol o terc-butanol; un éter tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o dioxano; un sulfóxido tal como sulfolano o dimetilsulfóxido; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; acetonitrilo y mezclas de los mismos.

25

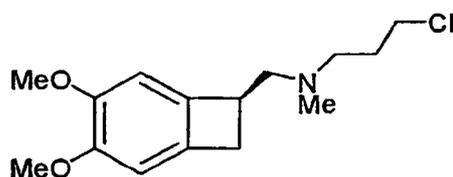
La temperatura de contacto de ambos compuestos en el sistema disolvente va de la temperatura ambiental al punto de ebullición del sistema disolvente, prefiriéndose temperaturas elevadas aunque generalmente inferiores al punto de ebullición.

30

En una realización preferida del presente invento, se proporciona un procedimiento para preparar ivabradina de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el hidrocloreto, que comprende la reacción de 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV) con 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona de fórmula V en presencia de una base seleccionada de terc-butóxido potásico en dimetilsulfóxido, para obtener ivabradina de fórmula (I).

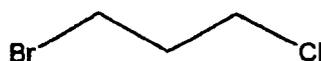
35

El presente invento también proporciona 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV), un nuevo producto intermedio útil para la preparación de ivabradina .



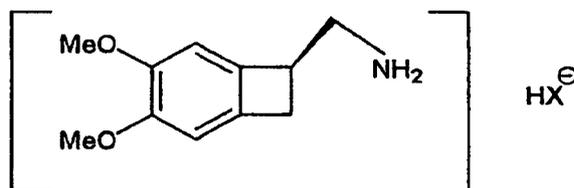
(IV)

5 El presente invento proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV), que comprende hacer reaccionar 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamina de fórmula (VI) con 1-bromo-3-cloropropano de fórmula (VII) en presencia de una base para formar el nuevo compuesto de fórmula (IV).



(VII)

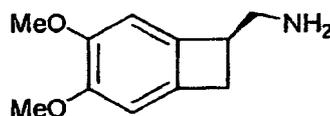
10 La reacción se lleva preferiblemente a cabo en presencia de una base seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico. La base preferida es el bicarbonato potásico. La reacción se puede llevar preferiblemente a cabo en presencia de un disolvente seleccionado de entre un alcohol inferior (C₁ - C₆) tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol o terc-butanol; un éter tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o dioxano; un sulfóxido tal como sulfolano o dimetilsulfóxido; y una amida tal como dimetilformamida o dimetilacetamida. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en estado
15 neto a temperatura ambiental.



(III)

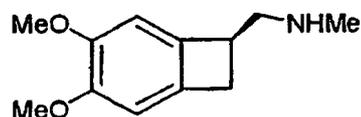
en que HX = ácido N-acetil-L-glutámico.

20 Se convierte N-acetil-L-glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano de fórmula (III) en 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metanamina de fórmula (VIII),



(VIII)

la cual, tras una metilación, proporciona 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamina de fórmula (VI)



(VI)

25 La reacción de la base ivabradina con HCl se lleva preferiblemente a cabo en un disolvente adecuado. El sistema disolvente se selecciona preferiblemente con objeto de facilitar la reacción de formación de sal y permitir la subsiguiente separación de la sal hidrocioruro resultante. Ventajosamente, tanto la ivabradina como el ácido clorhídrico son solubles, al menos parcialmente, en el sistema disolvente, al menos a temperaturas elevadas. En el
30 procedimiento, se puede poner una mezcla, suspensión o disolución de ivabradina y un disolvente en contacto con el ácido clorhídrico o, por el contrario, se puede poner una mezcla, suspensión o disolución de ácido clorhídrico y un

disolvente en contacto con la ivabradina. En otra realización, ambos componentes se pueden combinar con un sistema disolvente antes de ser puestos en contacto, por lo que el sistema disolvente utilizado para el ácido clorhídrico puede ser idéntico o distinto al sistema disolvente utilizado para la ivabradina. El sistema disolvente puede estar compuesto de un solo disolvente o de una mezcla de disolventes. Cuando se usan dos o más disolventes, se puede utilizar un esquema de reacción de dos fases en el que la ivabradina y el ácido clorhídrico se hacen reaccionar esencialmente en una fase y el compuesto resultante de hidrocloreto de ivabradina está esencialmente presente en la otra fase debido a, *inter alia*, diferencias de solubilidad, etc. Los disolventes adecuados incluyen un alcohol inferior (C₁ - C₄) tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol; un éster tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo o acetato de isobutilo; una cetona tal como acetona, metil-etil-cetona o metil-terc-butil-cetona; y un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o dioxano.

Los ejemplos siguientes permiten describir el invento y son de naturaleza no restrictiva.

BREVES DETALLES DE LOS DIBUJOS

Las Figuras sólo se incorporan aquí por referencia.

15 La **Figura I** es un característico patrón de difracción de rayos X sobre polvo para la Forma I de hidrocloreto de ivabradina.

La **Figura II** es un característico termograma de la Forma I de hidrocloreto de ivabradina por calorimetría diferencial de barrido.

20 La **Figura III** es un característico patrón de difracción de rayos X sobre polvo para la forma cristalina de la sal N-acetil-L-glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano.

La **Figura IV** es un característico termograma de la forma cristalina de la sal N-acetil-L-glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano por calorimetría diferencial de barrido.

La **Figura V** es un característico análisis termogravimétrico de la forma cristalina de la sal N-acetil-L-glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano.

25 La **Figura VI** es un característico patrón de difracción de rayos X sobre polvo para la forma cristalina de la sal canfosulfonato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilaminometil)-benzociclobutano.

La **Figura VII** es un característico termograma de la forma cristalina de la sal canfosulfonato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilaminometil)-benzociclobutano por calorimetría diferencial de barrido.

30 La **Figura VIII** es un característico patrón de difracción de rayos X sobre polvo para la forma cristalina de la 7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2H-3-benzapin-2-ona.

La **Figura IX** es un característico termograma de la forma cristalina de la 7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2H-3-benzapin-2-ona por calorimetría diferencial de barrido.

EJEMPLOS DE TRABAJO

1) Preparación de 3-(cloro-propil)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilmetil)-metil-amina

35 Se añadieron (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metil-aminometil)-benzociclobutano (100 g, 0,48 moles; el compuesto se obtiene después de romper con hidróxido sódico la sal canfosulfonato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metil-aminometil)-benzociclobutano), carbonato potásico (99,9 g, 0,72 moles) y 1-bromo-3-cloropropano (300 ml) a un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad provisto de agitador de hélice, cavidad para termómetro con termómetro, y embudo de adición con entrada para nitrógeno gaseoso, y se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiental.

40 Luego se añadió MDC (300 ml) y agua (300 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separaron las capas y se lavó la capa de MDC con HCl al 5,0% (3 x 100 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 9-10 con hidróxido amónico. Luego se añadió MDC (500 ml), se agitó la mezcla durante 15 minutos y se separaron las capas de una manera similar a la anterior. Finalmente, la capa de MDC fue lavada con agua (2 x 100 ml) y secada sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente fue eliminado por destilación para obtener el compuesto del título, 3-(cloro-propil)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilmetil)-metil-amina.

45

2) Preparación de la base ivabradina

Se añadió 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona (81,86 g, 0,37 moles) a un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad provisto de agitador de hélice, cavidad para termómetro con termómetro, y embudo de adición con entrada para nitrógeno gaseoso, lo que fue seguido de la adición de DMSO (160 ml) a temperatura ambiental.

50 Luego se añadió terc-butóxido potásico (47,45 g, 0,42 moles) y, en 5 minutos, se observó una disolución clara y se separó un sólido. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y, después de la agitación durante 1 hora, se añadió

3-(cloro-propil)-(3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilmetil)-metil-amina (110 g, 0,35 moles) que había sido disuelta en DMSO (150 ml) durante 1 hora a 25-30 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4-5 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se añadió la masa de reacción a agua fría (1,5 l) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Después de la agitación, se separaron las capas, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se eliminó completamente el disolvente por destilación para obtener el compuesto del título como base ivabradina.

3) Preparación de hidrocloreto de ivabradina (Ejemplo de Referencia)

Se añadió base ivabradina (100 g, 0,21 moles) a un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad provisto de agitador de hélice, cavidad para termómetro con termómetro, y embudo de adición con entrada para nitrógeno gaseoso, lo que fue seguido de la adición de acetonitrilo (300 ml) a 20 °C. Luego se añadió IPA HCl gota a gota a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanzó un valor de 1-2 y apareció el sólido. La masa de reacción fue enfriada a 15-20 °C y fue agitada durante 12 horas a 20 °C. Después de la agitación, se formó un sólido que fue separado por filtración y lavado con acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno. Finalmente, el sólido fue recristalizado con acetonitrilo bajo estado de reflujo durante 2 horas, separado por filtración y lavado con acetonitrilo para obtener la forma cristalina del hidrocloreto de ivabradina.

4) Preparación de la sal glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano (Ejemplo de Referencia)

Se añadieron (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano (100 g, 0,51 moles) y etanol (2 l) a un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad provisto de agitador de hélice, cavidad para termómetro con termómetro, y embudo de adición con entrada para nitrógeno gaseoso. Luego se añadió ácido N-acetilglutámico (98,0 g, 0,51 moles) y se agitó la masa de reacción durante 6 horas a 80 °C. La masa de reacción fue enfriada a 25-30 °C y fue luego enfriada a 20 °C y agitada durante 8 horas, y apareció un sólido. La masa sólida fue lavada con etanol (30 ml). El sólido mojado fue cristalizado con etanol (800 ml). La masa de reacción fue enfriada a 15-20 °C y fue agitada durante 8 horas, y el sólido fue lavado de nuevo con etanol (40 ml) y fue secado en una estufa de aire caliente durante 5 horas a 60 °C. El sólido fue de nuevo recristalizado con etanol. Se añadió agua y luego se añadió una disolución de NaOH (230 ml) a la masa sólida y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 20 °C. Luego se añadió MDC (370 ml) a la masa de reacción y se separaron las capas. La capa de MDC fue lavada con agua y secada sobre sulfato sódico, y el MDC fue completamente eliminado por destilación bajo vacío para obtener el compuesto del título como sal glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilaminometil)-benzociclobutano

5) Preparación de la sal canfosulfonato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilaminometil)-benzociclobutano (Ejemplo de Referencia)

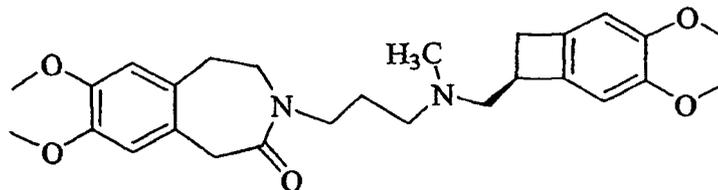
Se añadieron (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilaminometil)-benzociclobutano (100 g, 0,48 moles), ácido (+)-canfosulfónico (500 ml) e IPA (500 ml) a un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad provisto de agitador de hélice, cavidad para termómetro con termómetro, y embudo de adición con entrada para nitrógeno gaseoso, y se hizo refluir la mezcla durante 6 horas. La mezcla de reacción fue enfriada lentamente a la temperatura ambiental y fue agitada durante 8 horas. Después de la agitación, el sólido fue lavado con IPA y fue secado en una estufa a 60 °C durante 6 horas. Se añadió el sólido a agua (5 l) y se alcalinizó la mezcla con NaOH hasta que el pH alcanzó un valor de 12. La mezcla de reacción fue bien agitada y fue sometida a extracción con MDC. Finalmente, se secó el sólido sobre sulfato sódico y se eliminó completamente el MDC por destilación para obtener la sal canfosulfonato de (3,4-dimetoxi-biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilmetil)metilamina.

6) Preparación de la sal cristalina de 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona (Ejemplo de Referencia)

Se añadieron éster terc-butílico del ácido 7,8-dimetoxi-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-carboxílico (100 g, 0,32 moles) y MDC (350 ml) a un matraz de fondo redondo y 1 litro de capacidad provisto de agitador de hélice, cavidad para termómetro con termómetro, y embudo de adición con entrada para nitrógeno gaseoso. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiental. Luego se mantuvo la temperatura en un valor de hasta 0-5 °C. Se añadió gota a gota TFA (125 ml) a la mezcla de reacción en un periodo de 2 horas a 0-5 °C y se agitó la mezcla durante 3 horas a 0-5 °C. Se añadió MDC (2 l) a la mezcla de reacción y se añadió la masa de reacción a agua (500 ml). Se separaron las capas, se añadió una disolución de bicarbonato sódico (620 ml) a la capa de MDC, se separó de nuevo la capa de MDC y se secó sobre sulfato sódico, y se eliminó completamente el disolvente por destilación. Finalmente, se añadió acetato de etilo (250 ml) al residuo y se agitó la mezcla a 0-5 °C durante 4 horas. El sólido fue separado por filtración a 0-5 °C y fue finalmente lavado con acetato de etilo para obtener la forma cristalina de 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona.

REIVINDICACIONES

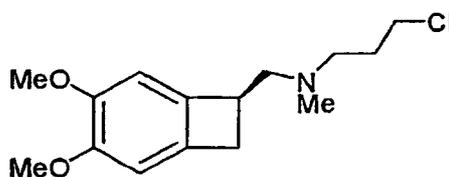
1. Un procedimiento para preparar ivabradina de fórmula (I) o sus sales, solvatos o hidrato farmacéuticamente aceptables



5

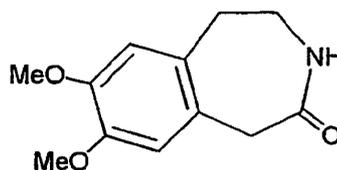
(I)

que comprende hacer reaccionar 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV)



(IV)

10 con 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona de fórmula V o su sal alcalina



(V)

en presencia de una base en un disolvente adecuado para obtener ivabradina de fórmula (I), y, si se desea, convertir la ivabradina de fórmula (I) en sus formas de sales, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables.

15 2. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 1, en que dicha base es seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico e hidruro sódico.

3. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 2, en que la base es carbonato potásico o terc-butóxido potásico.

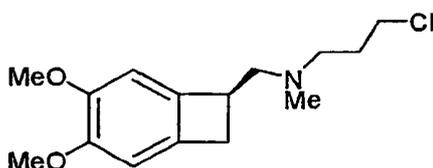
20 4. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 1, en que el disolvente adecuado es seleccionado de entre disolventes polares próticos o apróticos seleccionados de entre un alcohol inferior ($C_1 - C_6$) tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol o terc-butanol; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o dioxano; un sulfóxido tal como sulfolano o dimetilsulfóxido; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; acetonitrilo y mezclas de los mismos.

25 5. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 4, en que dicho disolvente es dimetilsulfóxido.

6. Un procedimiento para preparar ivabradina de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el hidrocloreto, que comprende hacer reaccionar 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV) con 7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona de fórmula V en presencia de una base seleccionada de terc-butóxido potásico en dimetilsulfóxido, para obtener ivabradina de fórmula (I).

30

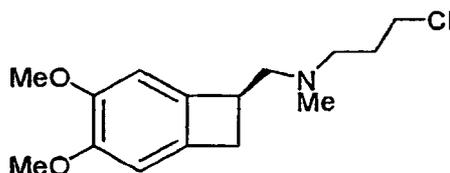
7. 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV)



(IV)

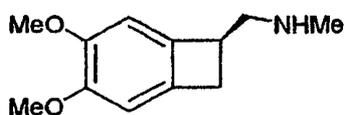
8. Un procedimiento para preparar 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV)

5

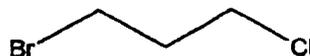


(IV)

que comprende hacer reaccionar 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamina de fórmula (VI) con 1-bromo-3-cloropropano de fórmula (VII)



(VI)



(VII)

10

en presencia de una base para obtener 3-cloro-N-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-N-metilpropan-1-amina de fórmula (IV).

9. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 8, en que la base es seleccionada de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico y, preferiblemente, bicarbonato potásico.

15

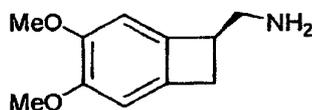
10. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 8, en que dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de entre un alcohol inferior ($C_1 - C_6$) tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol o terc-butanol; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o dioxano; un sulfóxido tal como sulfolano o dimetilsulfóxido; y amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida.

20

11. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 8, en que dicha reacción se lleva a cabo en estado neto a temperatura ambiental.

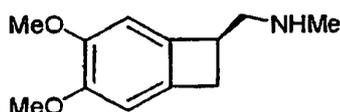
12. Un procedimiento como el reivindicado en la Reivindicación 8, en que dicha 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamina (VI) se prepara al convertir N-acetil-L-glutamato de (1S)-4,5-dimetoxi-1-(metilamina)-benzociclobutano de fórmula (III) en 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metanamina de fórmula (VIII),

25



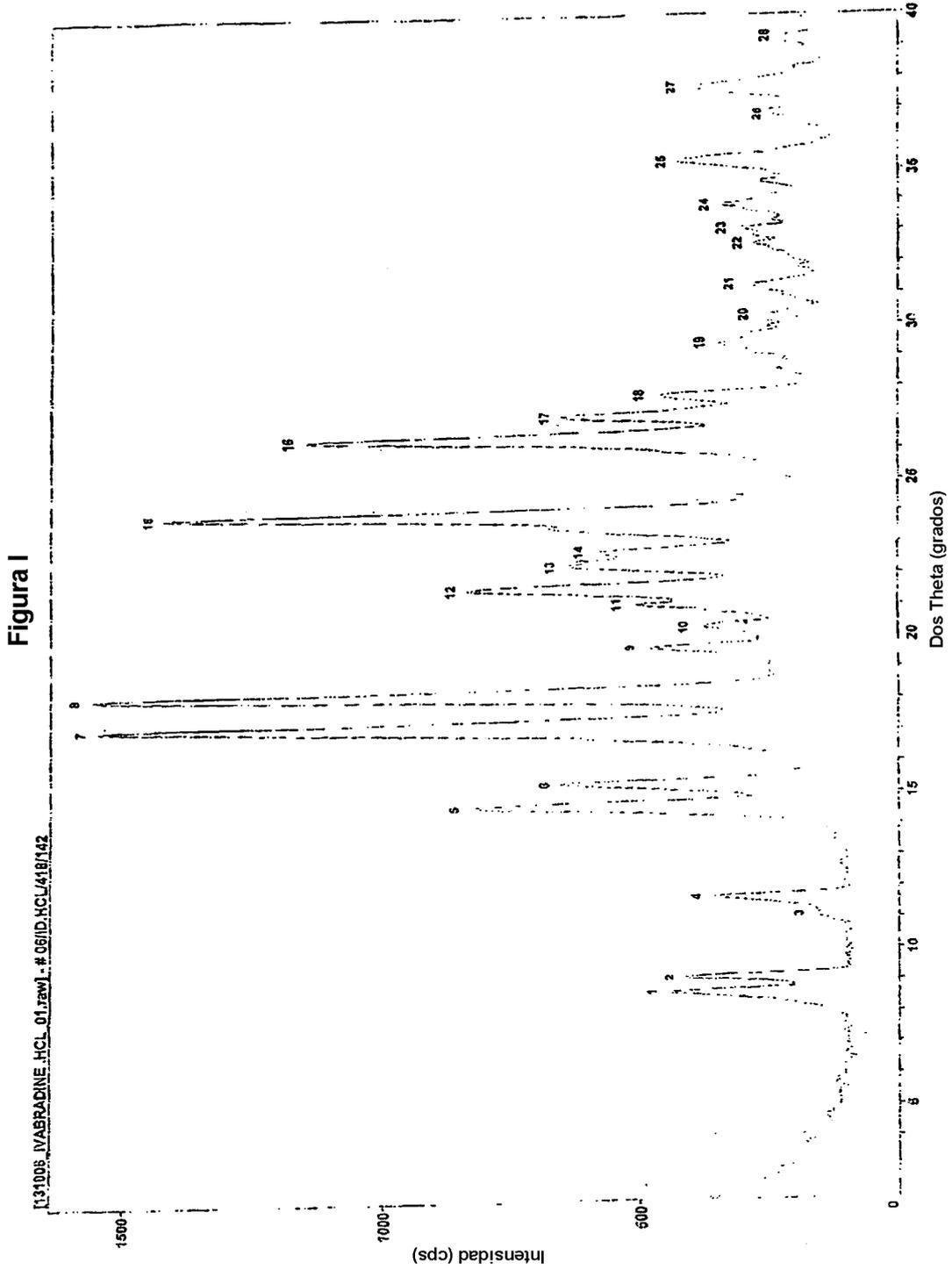
(VIII)

la cual, tras una metilación, proporciona 1-[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-N-metilmetanamina de fórmula (VI)



(VI)

30



:\XRAYTEJAS PATEL\pc\Winmax\DATA-2016\RELQ-3000- Friday, Oct 13, 2006 07:38p [INDI]JAD

CADILA HEALTHCARE LTD,ANKLESHWAR

[131006_IVABRADINE_HCL_01.raw] - # 06/ID:HCL/418/142 Peak Search Report

SCAN: 2 0/40 0/0 02/0 4(sec), Cu(40kV,40mA), I(cps)=1568, 10/13/06 19:23

PEAK: 27-pts/Parabolic Fitter, Threshold=3 0, Cutoff=0 1%, BG=3/1 0, Peak-Top=Summit

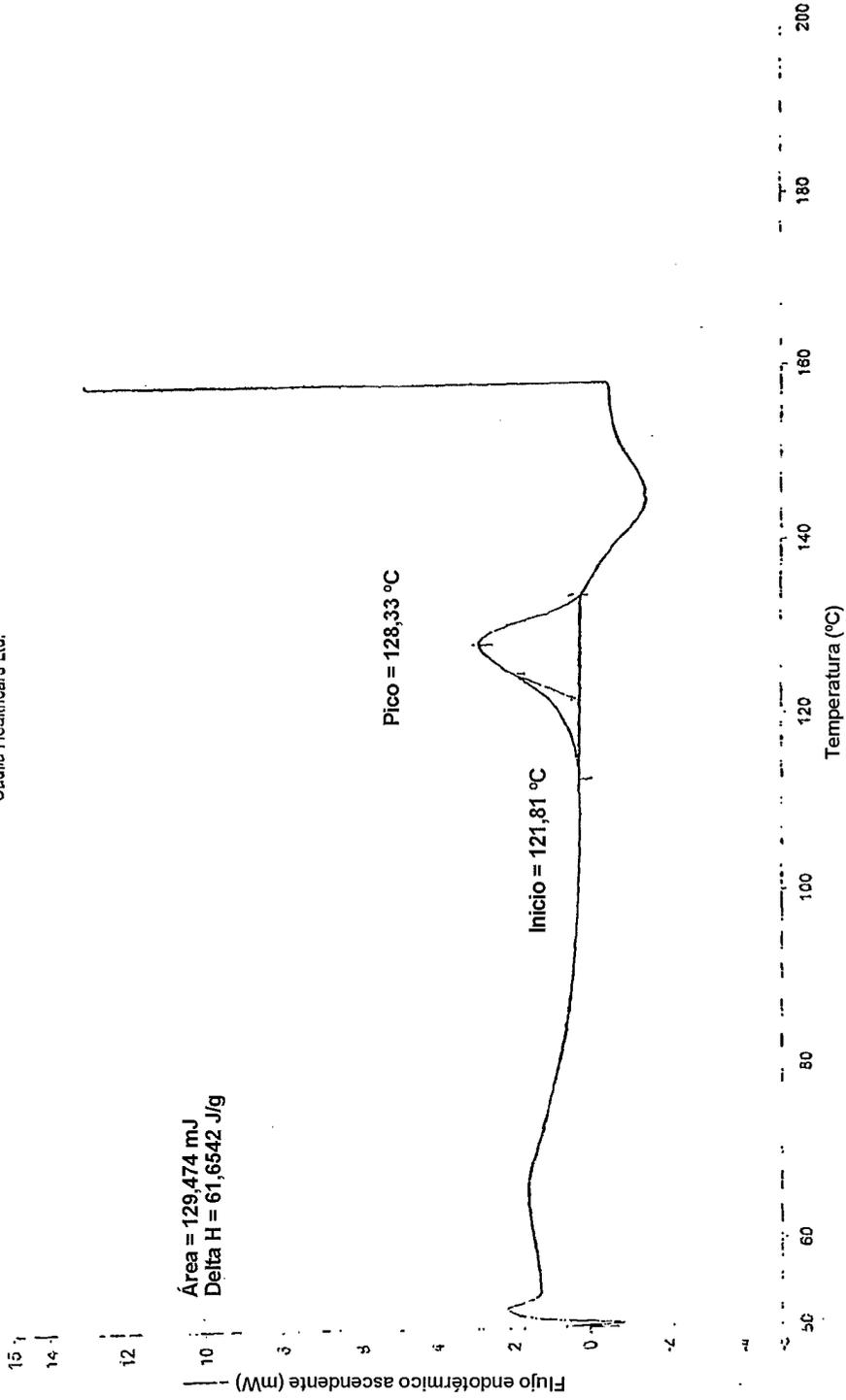
NOTE: Intensity = CPS, 2T(0)=0 0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056A (Cu/K-alpha1)

#	2-Theta	d(A)	BG	Altura	% Altura	Area	Area%	FWHM
1	8.660	10.2027	101	347	27.2	9442	32.6	0.463
2	9.121	9.6881	113	301	23.6	4749	16.4	0.268
3	11.120	7.9503	98	65	5.1	2942	10.2	0.769
4	11.700	7.5576	102	261	20.4	5407	18.7	0.352
5	14.620	6.0538	182	652	51.1	15524	53.6	0.405
6	15.340	5.7712	259	397	31.1	5952	20.5	0.255
7	17.260	5.1336	316	1241	97.2	28810	99.4	0.395
8	18.240	4.8597	291	1277	100.0	23452	80.9	0.312
9	19.679	4.5075	258	228	17.9	4022	13.9	0.300
10	20.301	4.3707	265	121	9.5	2014	6.9	0.283
11	21.059	4.2152	297	217	17.0	5497	19.0	0.431
12	21.580	4.1145	329	511	40.0	12659	43.7	0.421
13	22.281	3.9867	346	299	23.4	9427	32.5	0.536
14	22.740	3.9072	342	244	19.1	9419	32.5	0.656
15	23.980	3.7079	279	1147	89.8	28985	100.0	0.430
16	26.400	3.3733	302	851	66.6	20462	70.6	0.409
17	27.080	3.2901	195	460	36.0	13140	45.3	0.486
18	27.740	3.2133	294	176	13.8	1967	6.8	0.190
19	29.399	3.0356	210	148	11.6	5453	18.8	0.626
20	30.281	2.9491	213	62	4.9	806	2.8	0.221
21	31.279	2.8573	168	135	10.6	2803	9.7	0.353
22	32.561	2.7477	207	79	6.2	2950	10.2	0.635
23	33.061	2.7072	230	87	6.8	2401	8.3	0.469
24	33.821	2.6481	224	126	9.9	2559	8.8	0.345
25	35.261	2.5432	175	257	20.1	7661	26.4	0.507
26	36.778	2.4417	211	36	2.8	379	1.3	0.168
27	37.660	2.3865	181	231	18.1	7241	25.0	0.533
28	39.299	2.2907	167	66	5.2	1282	4.4	0.330

Nombre del archivo: C:\Qd-c\DSC - \131006_ivabradine_01.patid
Datos recogidos: 10/13/2005 7:33:16 PM
ID operador: T.J.PATEL
ID muestra: Ivabradine HCl
Peso muestra: 2.100 mg
Comentario: 06/ID.HCL/418/142

Figura II

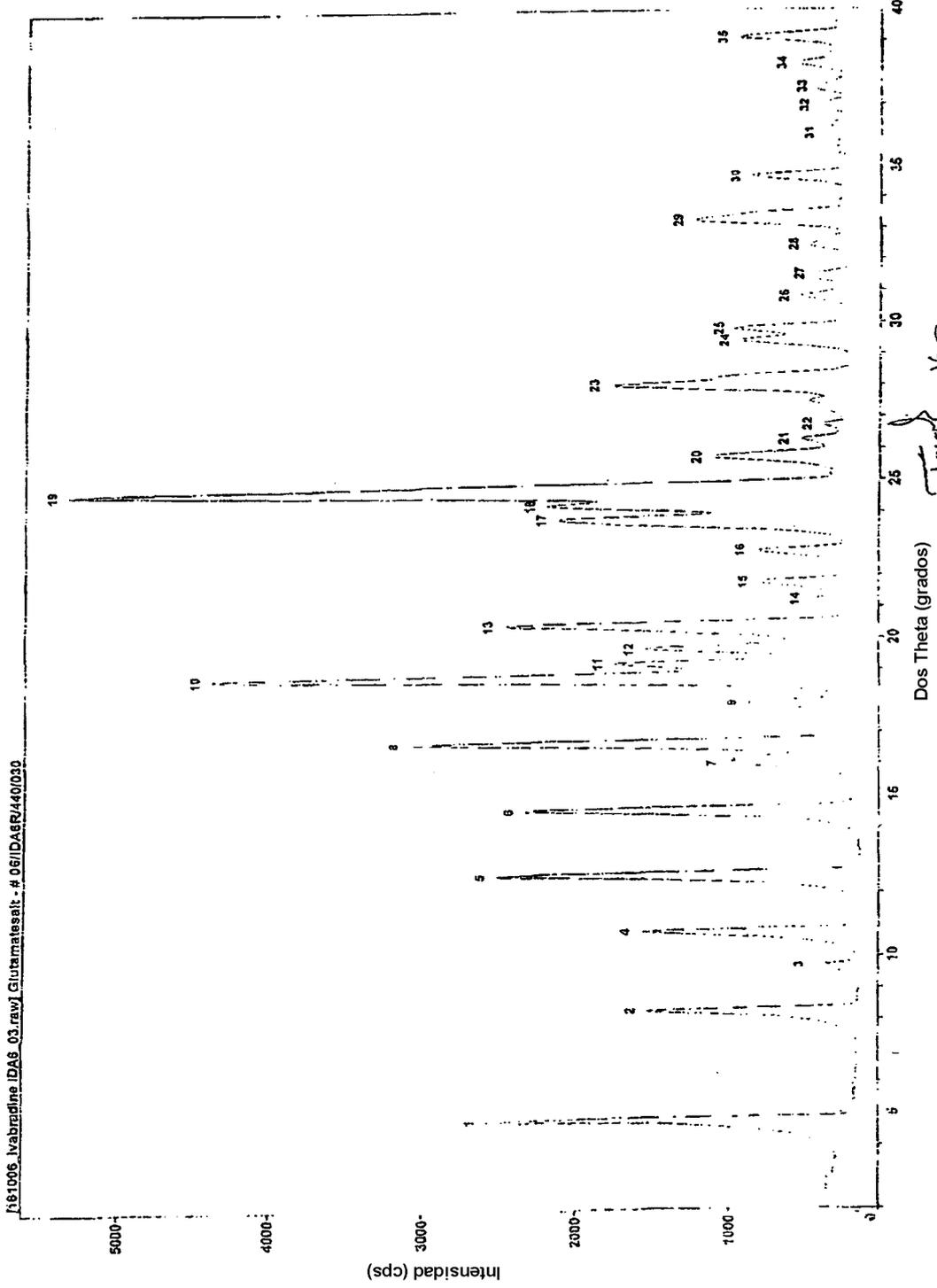
Cadila Healthcare Ltd.



10/13/2005 7:37:09 PM

*) Calor de 50,00 °C a 200,00 °C a 10,00 °C/min

Figura III



CADILA HEALTHCARE LTD, ANKLESHWAR

[XRAY]TEJAS PATEL[C:\Windm\DATA-2008\RD-2008- Monday, Oct 16, 2008 03:51P (INDUJACE6)]

[[161006]vabradine IDA6_03.raw] Glutaniatesal. - # 06/DA6R/440/030 Peak Search Report

SCAN: 2 0/40 0/0 0/2/0 4(sec), Cu(40kV,40mA), I(cps)=5557 10/16/06 15:28

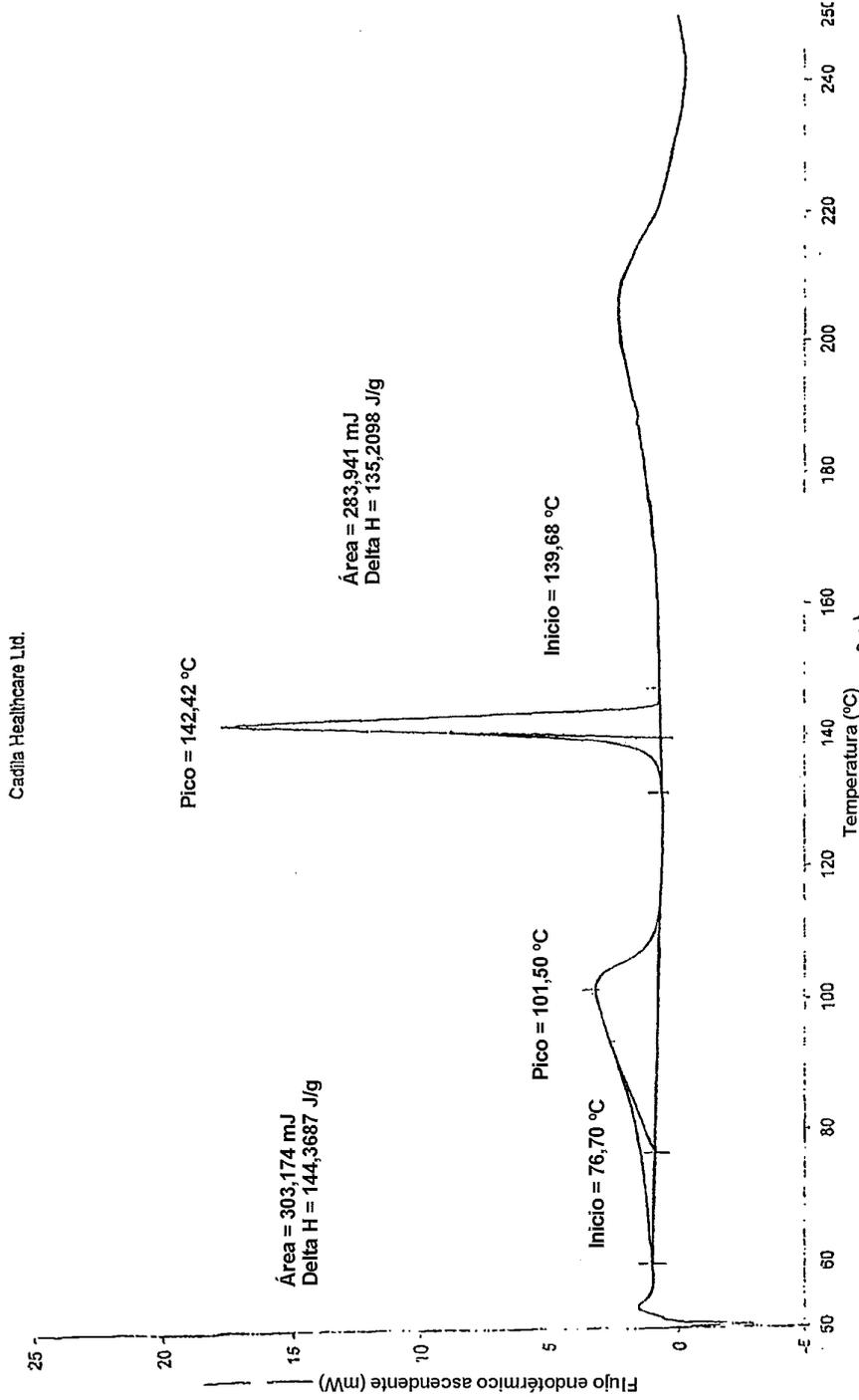
PEAK: 23-pls/Parabolic Fitter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=3/1.0 Peak-Top=Summit

NOTE: Intensity = CPS, 2T(0)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056Å (Cu/K-alpha1)

#	2-Theta	d(Å)	BG	Altura	% Altura	Area	Area%	FWHM
1	4.801	18.3902	215	2369	46.9	34527	32.1	0.248
2	8.298	10.6459	137	1391	27.6	21134	19.7	0.258
3	9.718	9.0934	139	283	5.6	4730	4.4	0.284
4	10.799	8.1859	122	1440	28.5	21760	20.3	0.257
5	12.580	7.0305	119	2407	47.7	37232	34.7	0.263
6	14.579	6.0706	124	2218	43.9	34991	32.6	0.268
7	16.040	5.5209	157	849	16.8	22725	21.2	0.455
8	16.700	5.3043	208	2883	57.1	41647	38.8	0.246
9	17.959	4.9350	256	616	12.2	11236	10.5	0.310
10	18.780	4.7212	274	4121	81.7	72549	67.5	0.299
11	19.219	4.6142	274	1473	29.2	36923	34.4	0.426
12	19.680	4.5072	264	1280	25.4	23343	21.7	0.310
13	20.440	4.3413	226	2248	44.5	43733	40.7	0.331
14	21.219	4.1836	215	238	4.7	6171	5.7	0.441
15	21.780	4.0772	204	590	11.7	10715	10.0	0.309
16	22.778	3.9007	224	590	11.7	8096	7.5	0.233
17	23.780	3.7387	237	1891	37.5	40393	37.6	0.363
18	24.220	3.6717	303	1898	37.6	85883	80.0	0.769
19	24.660	3.6072	310	5047	100.0	107419	100.0	0.362
20	25.721	3.4607	298	810	16.0	14349	13.4	0.301
21	26.280	3.3883	273	257	5.1	4467	4.2	0.295
22	26.742	3.3309	261	116	2.3	930	0.9	0.136
23	28.020	3.1818	214	1564	31.0	38576	35.9	0.419
24	29.420	3.0335	212	722	14.3	19060	17.7	0.449
25	29.800	2.9957	220	750	14.9	20374	19.0	0.462
26	30.820	2.8988	234	303	6.0	5075	4.7	0.285
27	31.539	2.8343	190	250	5.0	5589	5.2	0.380
28	32.479	2.7544	220	258	5.1	4720	4.4	0.311
29	33.280	2.6899	236	997	19.8	21367	19.9	0.364
30	34.700	2.5830	212	645	12.8	10207	9.5	0.269
31	38.060	2.4887	222	155	3.1	5154	4.8	0.565
32	36.940	2.4314	227	184	3.6	3025	2.8	0.279
33	37.639	2.3939	238	191	3.8	3628	3.4	0.323
34	38.300	2.3481	279	280	5.5	4537	4.2	0.275
35	39.140	2.2996	305	646	12.8	8975	8.4	0.236

Nombre del archivo: C:\DSC-1\161006_ivabradine_01.poid
Datos recogidos: 10/16/2006 2:27:57 PM
ID operador: T.J.PATEL
ID muestra: Ivabradine IDA6
Peso muestra: 2.100 mg
Comentario: 06/IDA6R140/030

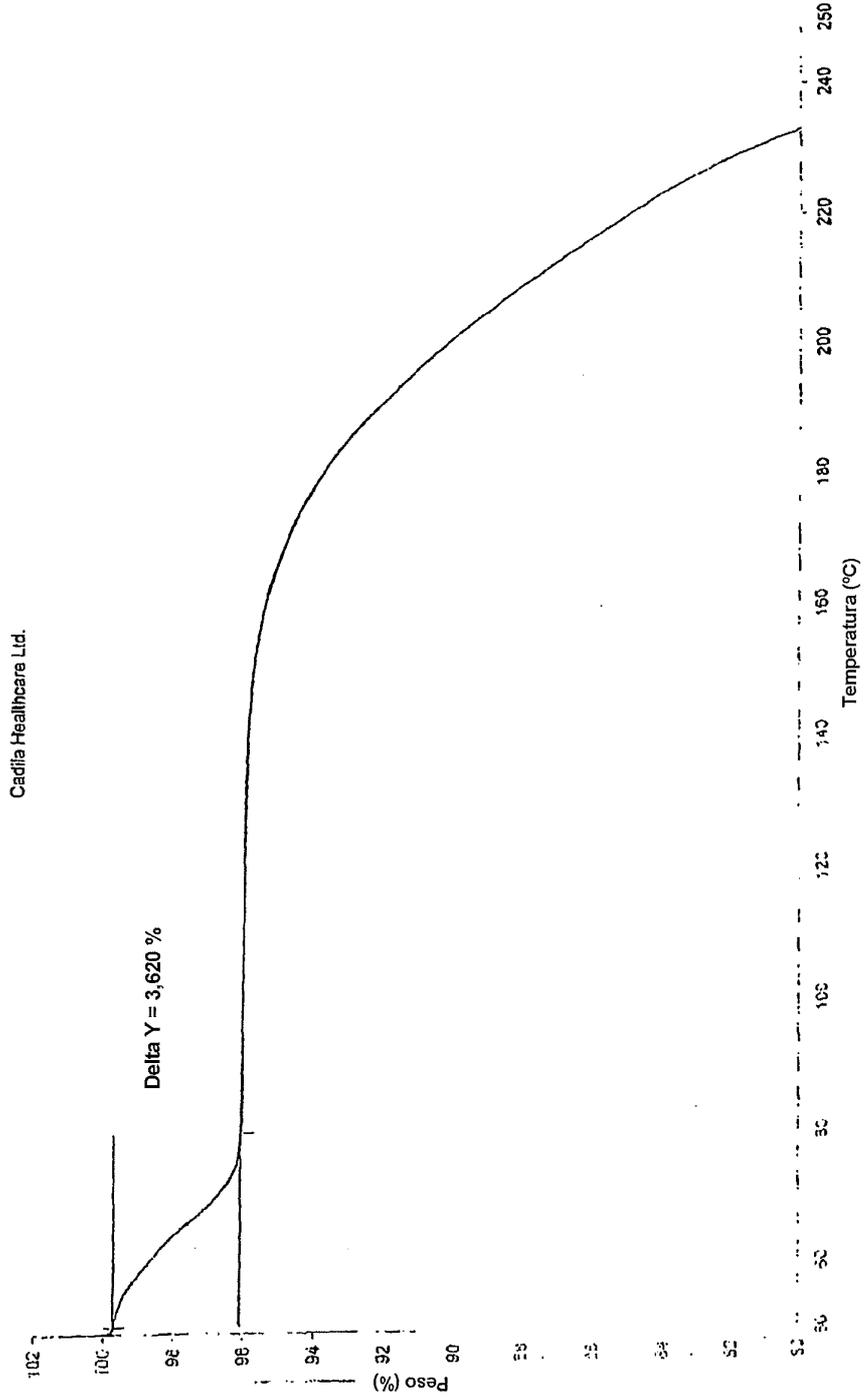
Figura IV



1) Calor de 50,00 °C a 250,00 °C a 10,00 °C/min
10/16/2006 2:33:48 PM
HW
OCE
2006

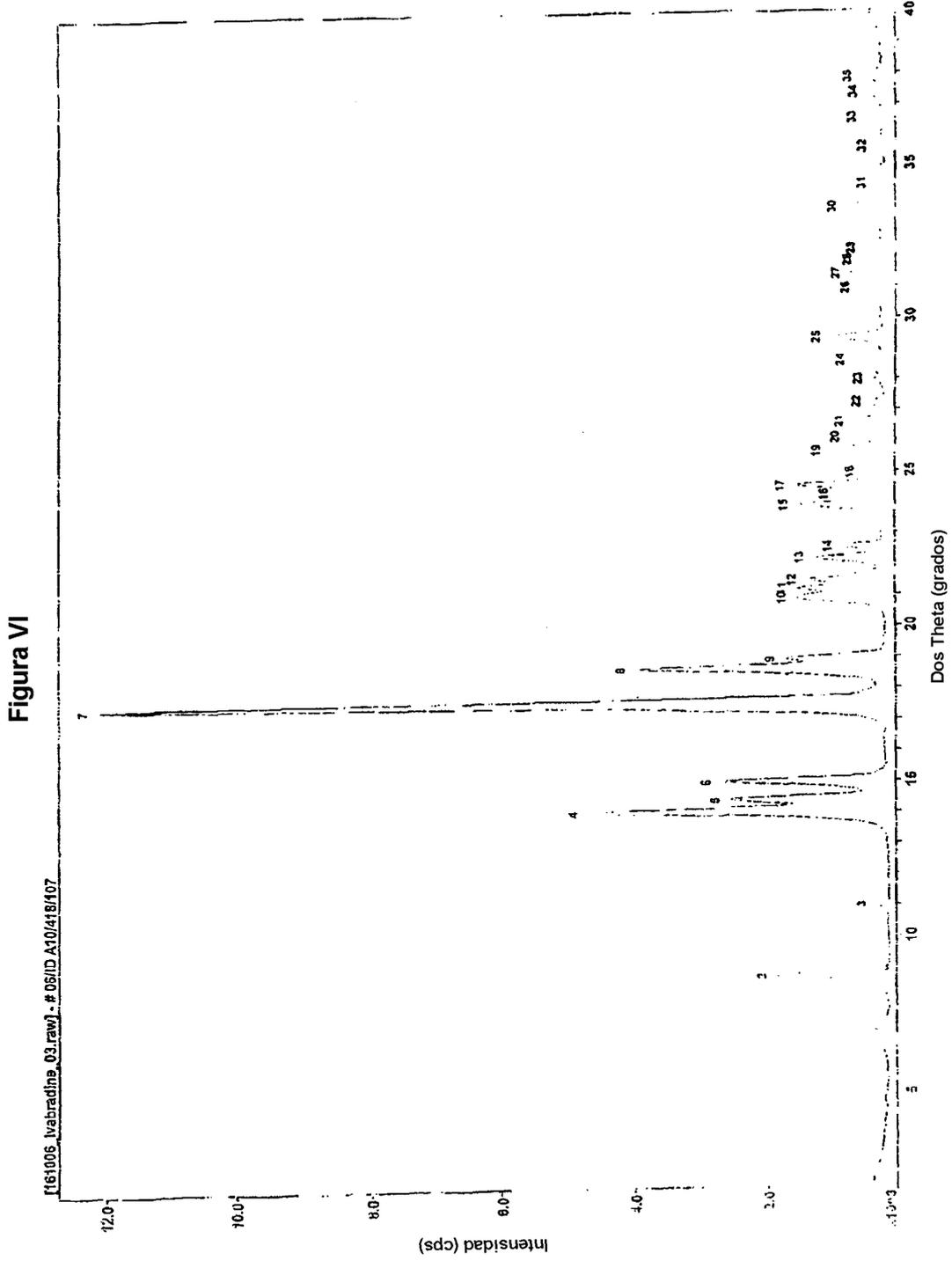
Nombre del archivo: C:\JIB-e1\GA R...161006_ivabradine_01.tg1d
Datos recogidos: 10/16/2006 3:31:49 PM
ID operador: T.J.PATEL
ID muestra: Ivabradine IDAG
Peso muestra: 2.534 mg
Comentarios: 06IDAGR/440030

Figura V



10/16/2006 3:33:05 PM

1) Calor de 50,00 °C a 250,00 °C a 10,00 °C/min



CADILA HEALTHCARE LTD,ANKLESHWAR

(GRANITEJAS PATEL)cc:WindmaxDATA-2005R&D-2005- Monday, Oct 18, 2005 06:19:01AM(PS)

[167006_1v2bradihe_03.raw] - # 06/10 A10/418/107 Peak Search Report

SCAN: 2 040 0/0 02/0 4(sec). Cu(40kV,4CmA), 1(cps)=12144, 10/16/06 18:16

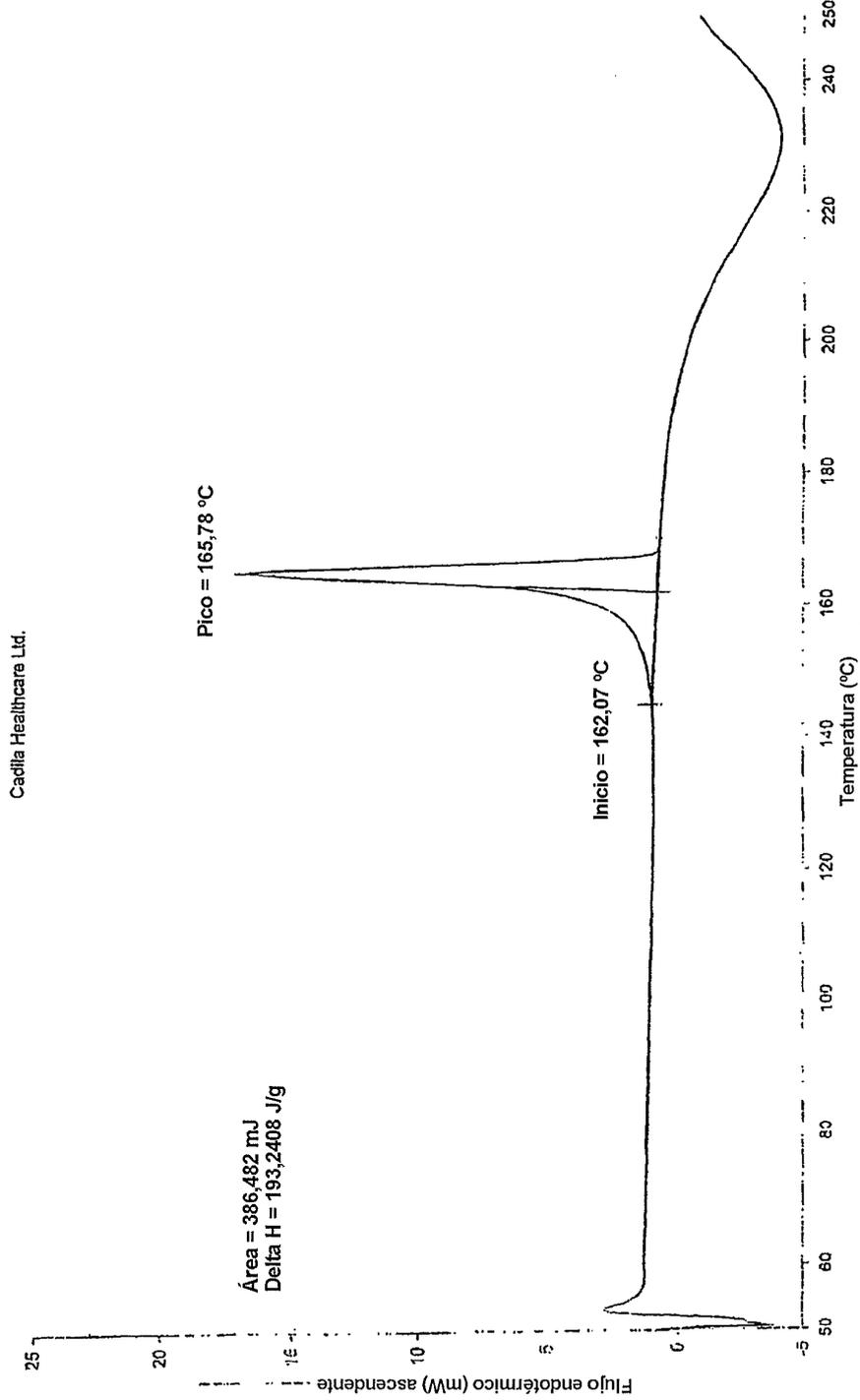
PEAK: 21-pls/Parabolic Fitter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=31.0, Peak-Top=Summit

NOTE: Intensity = CPS, 2 θ (0)=0.0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056Å (Cu/K-alpha1)

#	2-Theta	d(Å)	BG	Altura	% Altura	Area	Area%	FWHM
1	7.119	12.4063	120	1871	15.6	26236	15.8	0.238
2	8.721	10.1310	96	1741	14.5	21848	13.2	0.213
3	10.980	8.0510	92	190	1.6	2787	1.7	0.249
4	14.061	6.2935	130	4552	37.9	85897	51.8	0.321
5	14.420	6.1373	182	2361	19.7	48201	29.1	0.347
6	15.000	5.9012	142	2528	21.1	33352	20.1	0.224
7	17.580	5.0406	147	11997	100.0	165923	100.0	0.235
8	18.680	4.7512	144	3815	31.8	79019	47.6	0.352
9	18.940	4.6817	130	1558	13.0	21887	13.3	0.240
10	20.900	4.2469	122	1377	11.5	35480	21.4	0.438
11	21.200	4.1875	233	1257	10.5	36486	22.0	0.493
12	21.461	4.1371	271	1070	8.9	24989	15.1	0.397
13	22.179	4.0047	246	976	8.1	12643	7.6	0.220
14	22.540	3.9414	207	590	4.9	7800	4.7	0.225
15	23.900	3.7202	143	1322	11.0	23178	14.0	0.298
16	24.221	3.6716	161	688	5.7	20729	12.5	0.512
17	24.539	3.6246	197	1320	11.0	29180	17.6	0.376
18	24.922	3.5698	270	168	1.4	1173	0.7	0.119
19	25.640	3.4714	196	770	6.4	13380	8.1	0.295
20	26.080	3.4139	183	495	4.1	7470	4.5	0.257
21	26.600	3.3483	206	407	3.4	5223	3.1	0.218
22	27.220	3.2735	161	169	1.4	2189	1.3	0.220
23	27.861	3.1884	162	146	1.2	2268	1.4	0.264
24	28.580	3.1207	155	437	3.6	13310	8.0	0.518
25	29.320	3.0436	176	793	6.6	10265	6.2	0.220
26	30.920	2.8897	285	227	1.9	3619	2.2	0.271
27	31.400	2.8466	234	433	3.6	7636	4.6	0.300
28	31.819	2.8100	250	228	1.9	3588	2.2	0.268
29	32.200	2.7776	240	179	1.5	1178	0.7	0.112
30	33.600	2.6651	165	550	4.6	11041	6.7	0.341
31	34.361	2.6077	177	68	0.6	1154	0.7	0.289
32	35.659	2.5226	152	85	0.7	892	0.5	0.178
33	36.600	2.4597	172	223	1.9	2891	1.7	0.220
34	37.339	2.4063	175	194	1.6	4146	2.5	0.363
35	37.841	2.3755	173	290	2.4	5113	3.1	0.300

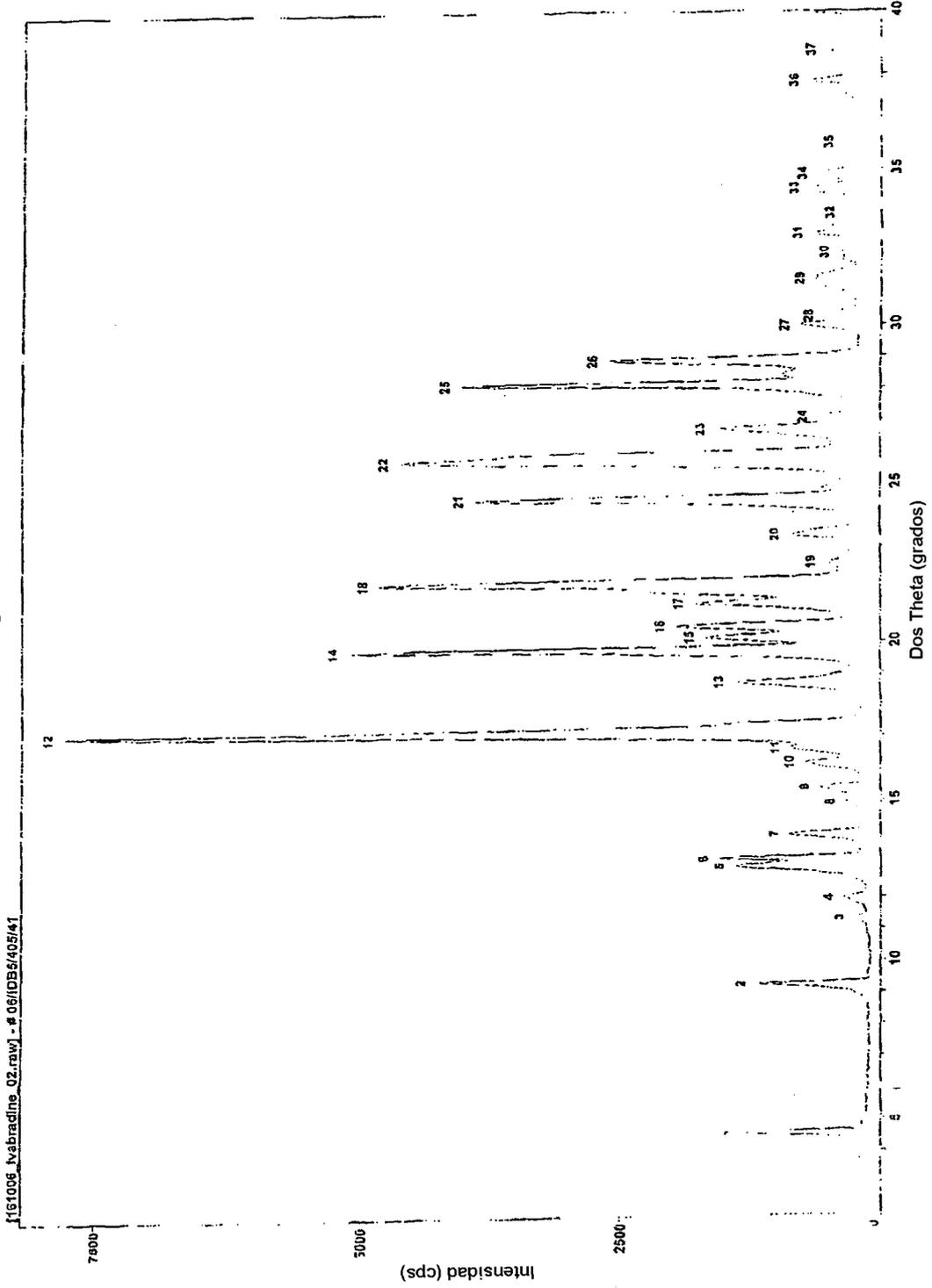
Nombre del archivo: C:\0id-c\IDSC -\161006_ivabradine_02.pdf
Datos recogidos: 10/16/2006 5:28:07 PM
ID operador: T.J.PATEL
ID muestra: Ivabradine IDA10
Peso muestra: 2.000 mg
Comentario: 06/IDA10/4/18/107

Figura VII



1) Calor de 50,00 °C a 250,00 °C a 10,00 °C/min
T.J. Patel
Oct 16 2006
10/16/2006 5:30:38 PM

Figura VIII



161006_hvbradline_02.raw] - # 09/IDB5405/41

[75A\TEJAS PATEL\sc\Windex\DATA-2006\IR&D-2006- Monday, Oct 16, 2006 05:54n (M/D/1,IAN)PAI

CAOILA HEALTHCARE LTD, ANKLESHWAR

[161006_1vabredine_02.raw] - # 06/DBS/405/41 Peak Search Report

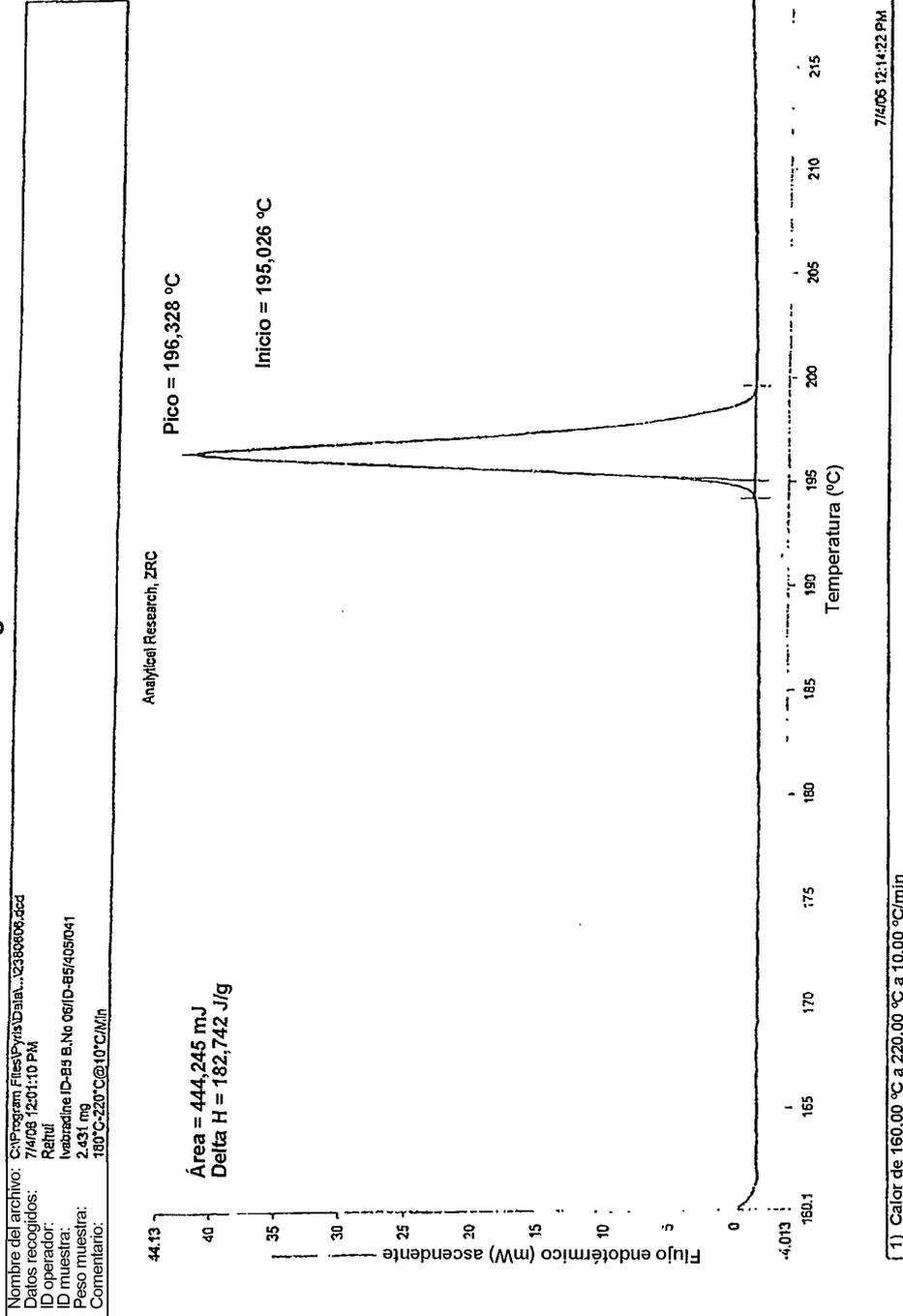
SCAN: 2 0/40 0/0 02/0 4(sec), Cu(40kV,40mA), I(cps)=7832 10/16/06 17:49

PEAK: 21-pts/Parabolic Filter, Threshold=3 0, Cutoff=0 1%, BG=3/1 0, Peak-Top=Summit

NOTE: Intensity = CPS, 2T(0)=0 0(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056Å (Cu/K-alpha1)

#	2-Theta	d(Å)	BG	Altura	% Altura	Area	Area%	FWHM
1	4.618	19.1177	209	1125	14.7	9770	8.0	0.148
2	9.260	9.5430	97	1112	14.5	12456	10.2	0.190
3	11.341	7.7958	115	132	1.7	2222	1.8	0.286
4	11.980	7.3812	135	215	2.8	2780	2.3	0.220
5	12.960	6.8253	182	1232	16.1	22080	18.0	0.305
6	13.201	6.7010	130	1432	18.7	24765	20.2	0.294
7	13.940	6.3476	166	711	9.3	7928	6.5	0.190
8	14.941	5.9246	141	194	2.5	3552	2.9	0.311
9	15.400	5.7491	147	437	5.7	6097	5.0	0.237
10	16.160	5.4801	157	568	7.4	8681	7.1	0.260
11	16.601	5.3357	195	672	8.8	33028	26.9	0.836
12	17.160	5.1630	181	7651	100.0	122619	100.0	0.272
13	18.699	4.7414	241	1174	15.3	18757	15.3	0.272
14	19.760	4.4892	313	4813	62.9	65231	53.2	0.230
15	20.140	4.4053	331	1372	17.9	26089	21.3	0.323
16	20.500	4.3287	373	1597	20.9	22849	18.6	0.243
17	21.221	4.1834	383	1417	18.5	26856	21.9	0.322
18	21.880	4.0588	340	4498	58.8	85207	69.5	0.322
19	22.500	3.9484	364	160	2.1	854	0.7	0.091
20	23.379	3.8018	258	613	8.0	8712	7.1	0.242
21	24.519	3.6276	288	3617	47.3	51342	41.9	0.241
22	25.720	3.4608	404	4234	55.3	86999	71.0	0.349
23	26.700	3.3361	415	1182	15.4	19733	16.1	0.284
24	27.060	3.2925	354	249	3.3	5810	4.7	0.397
25	28.119	3.1708	310	3733	48.8	53206	43.4	0.242
26	28.860	3.0910	210	2392	31.3	50191	40.9	0.357
27	29.981	2.9779	214	567	7.4	11751	9.6	0.352
28	30.260	2.9512	217	336	4.4	10265	8.4	0.519
29	31.459	2.8413	241	398	5.2	11656	9.5	0.498
30	32.299	2.7694	246	156	2.0	2478	2.0	0.270
31	32.920	2.7185	233	432	5.6	10600	8.6	0.417
32	33.559	2.6682	223	120	1.6	2790	2.3	0.395
33	34.379	2.6064	212	478	6.2	10631	8.7	0.378
34	34.840	2.5730	208	404	5.3	7901	6.4	0.332
35	35.841	2.5034	184	174	2.3	3351	2.7	0.327
36	37.799	2.3781	225	472	6.2	7549	6.2	0.272
37	38.780	2.3201	223	309	4.0	5949	4.9	0.327

Figura IX



mp
0.47106