(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 528 026**

(51) Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2008 E 12157003 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2471780**

(54) Título: **Sales de oxalato de ivabridina cristalino y polimorfos de los mismos**

(30) Prioridad:

30.05.2007 IN DE11572007
13.09.2007 IN DE19502007

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2015

(73) Titular/es:

IND-SWIFT LABORATORIES LIMITED (100.0%)
S.C.O. No. 850, Shivalik Enclave NAC, Manimajra
Chandigarh 160 101, IN

(72) Inventor/es:

SINGH, SATYENDRA PAL;
SINGH, GAJENDRA y
WADHWA, LALIT

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 026 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

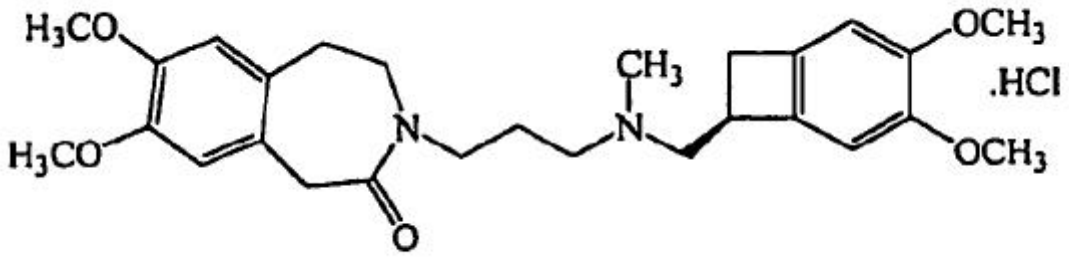
Sales de oxalato de ivabridina cristalino y polimorfos de los mismos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al oxalato de ivabradina cristalino.

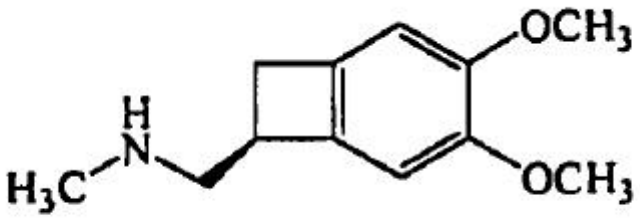
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El clorhidrato de ivabradina de la fórmula I tiene propiedades farmacológicas y terapéuticas muy valiosas y resulta útil en muchas enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho, el infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo cardiaco asociadas; químicamente, se denomina (S)-7,8-dimetoxi-3-{3{*N*-[(4,5-dimetoxibenzociclobut-1-il)metil]-*N*-(metil)amino)propil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona.



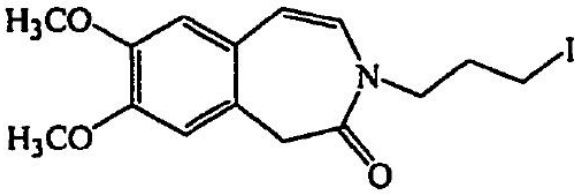
Fórmula I

El clorhidrato de ivabradina se describió por primera vez en la patente estadounidense nº 5.296.482. El proceso allí expuesto comprende la condensación de la (S)-*N*-[(4,5-dimetoxibenzociclobut-1-il)-metil]-*N*-(metil)amina de la Fórmula II,



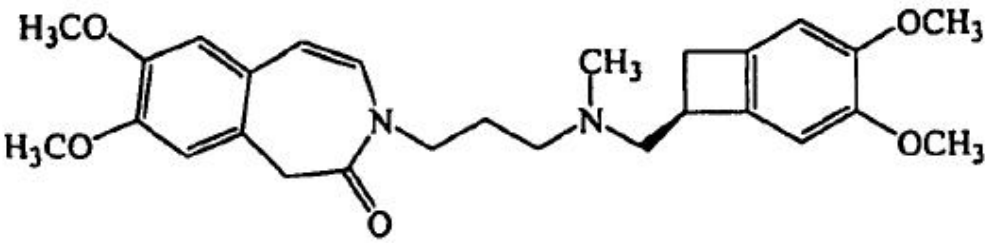
Fórmula II

con la 7,8-dimetoxi-3-[3-yodopropil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la Fórmula III,



Fórmula III

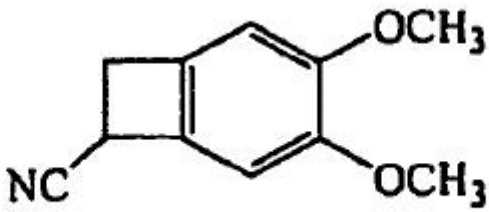
en acetona y en presencia de una base tal como carbonato potásico. El compuesto intermedio benzazepina resultante, de la fórmula IV, se purifica mediante cromatografía en columna, y



Fórmula IV

se reduce posteriormente con hidróxido de paladio en ácido acético glacial en una atmósfera de hidrógeno gaseoso a fin de obtener la ivabradina, que se convierte a su sal clorhidrato mediante la acción de ácido clorhídrico acuoso.

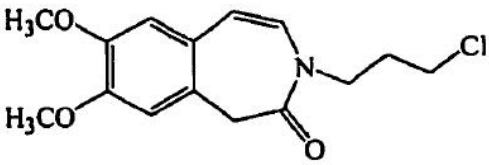
El derivado metilamina de la fórmula II se prepara reduciendo el 1-ciano-4,5-dimetoxibenzociclobutano de la Fórmula V



Fórmula V

con un complejo de borano y tetrahidrofurano que, al condensarse con cloroformato de etilo y reducirse con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, produjo un compuesto racémico del derivado metilamina de la fórmula II. El compuesto racémico se convierte en isómero (+) del derivado metilamina de la fórmula II mediante adición de ácido (d)-canfosulfónico.

El derivado benzazepina de la fórmula III se prepara haciendo reaccionar yoduro sódico con la 7,8-dimetoxi-3-[3-cloropropil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la fórmula VI,



Fórmula VI

en acetona, y el compuesto intermedio de yodo resultante se purifica disolviéndolo en agua y extrayéndolo con diclorometano.

Se ha observado que el proceso arriba descrito adolece de muchas desventajas, como el uso del complejo borano-tetrahidrofurano, que es inestable a temperatura ambiente, así como la purificación de los compuestos intermedios y de la ivabradina mediante técnicas cromatográficas. La técnica cromatográfica para la purificación es complicada, tediosa y difícil de usar a escala industrial.

Además, el uso de ácido clorhídrico acuoso en la preparación del clorhidrato de ivabradina no resulta recomendable, ya que la extracción del ácido clorhídrico por destilación puede tener como consecuencia una descomposición y generar impurezas, lo que hace que se necesite realizar aún más purificación. Asimismo, el uso de grandes cantidades de un disolvente orgánico muy inflamable en la preparación del compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV convierte a dicho proceso en no atractivo para la producción a gran escala.

Las desventajas que se acaban de mencionar hacen necesario encontrar un proceso alternativo y mejorado para la preparación de clorhidrato de ivabradina de gran pureza, que sea comercialmente viable, reproducible a escala industrial y que se ajuste a los criterios de los organismos reguladores.

En la posterior patente estadounidense nº 7.176.197 se describe una forma cristalina α del clorhidrato de ivabradina. Además, Les Laboratories describe la existencia de otras varias formas cristalinas, como la beta, la gamma, la delta, la beta-d, la gamma-d y la delta-d. No hay datos disponibles, en el estado anterior de la técnica, sobre la existencia del clorhidrato de ivabradina amorfo.

Normalmente, los sólidos cristalinos requieren una cantidad notable de energía para disolverse a causa de sus estructuras tipo retícula altamente organizadas. Por ejemplo, la energía que se necesita para que una molécula de fármaco escape de un cristal es mayor que la que se necesita para que escape de una forma amorfa o no cristalina. Se sabe que las formas amorfas de una serie de fármacos muestran diferentes características de disolución y, en algunos casos, diferentes patrones de biodisponibilidad, en comparación con la forma cristalina (Econno T., Chem. Phazm Bull., 1990; 38: 2003-2007). Para algunas indicaciones terapéuticas se prefiere un patrón de biodisponibilidad a otro. Un ejemplo de un fármaco amorfo que muestra mucha mayor biodisponibilidad que las formas cristalinas es la forma amorfa de cefuroxima axetilo; su mayor biodisponibilidad conduce a la selección de la forma amorfa como el principio activo definitivo para la elaboración de las formas de administración farmacéuticas de la cefuroxima axetilo. Adicionalmente, la solubilidad en agua de la atorvastatina cálcica cristalina es menor que la de su forma amorfa, lo que puede provocar una diferencia entre sus biodisponibilidades *in vivo*. Por lo tanto, resulta deseable disponer de formas amorfas de fármacos de gran pureza, a fin de cumplir con los requisitos de los organismos reguladores, y también, de procesos altamente reproducibles para su preparación.

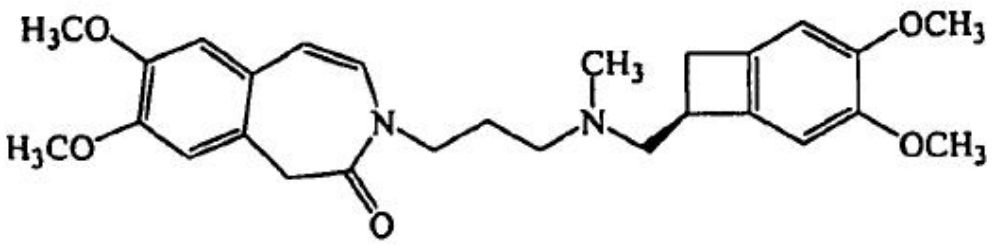
En vista de lo hasta aquí expuesto, resulta, pues, deseable, proporcionar ivabradina de gran pureza, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha ivabradina en la que la formación de impurezas sea menor y así se evite la purificación cromatográfica, y que resulte razonablemente fácil de producir a escala comercial. Además, también se proporciona oxalato de ivabradina cristalino en la presente solicitud, para la cual se solicita protección.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona oxalato de ivabradina cristalino.

Aunque la presente invención no está dirigida a proporcionar un proceso para la preparación del oxalato de ivabradina cristalino, se contempla que se puede preparar dicho oxalato de ivabradina cristalino mediante un proceso que comprende:

a. hidrogenar el compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV con paladio sobre carbono en ácido acético glacial, en una atmósfera de hidrógeno gaseoso, a fin de obtener ivabradina;



Fórmula IV

b. tratar la ivabradina con una solución de ácido oxálico en un disolvente adecuado, a fin de obtener oxalato de ivabradina;
c. opcionalmente, purificar el oxalato de ivabradina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos por el método de polvo, correspondiente al oxalato de ivabradina.

La Figura 2 es un termograma DSC correspondiente al oxalato de ivabradina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

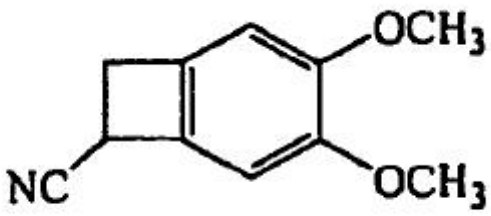
La presente invención se refiere al oxalato de ivabradina cristalino.

El oxalato de ivabradina cristalino de la presente invención puede prepararse mediante una condensación inicial de un derivado metilamina de la fórmula II con un derivado benzazepina de la fórmula III para formar un compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV en presencia de una base, en un disolvente polar aprótico o prótico. La base puede seleccionarse de entre carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metales alcalinos, y preferiblemente, carbonato potásico. El disolvente polar aprótico o prótico se selecciona de entre tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, isopropanol, alcoholes alifáticos lineales C_1-C_4 como metanol, etanol, etc., y mezclas de dichas sustancias. Más preferiblemente, el disolvente es dimetilformamida o dimetilsulfóxido, y lo más preferible es que el disolvente sea dimetilformamida. Resulta beneficioso usar dimetilformamida durante la reacción de condensación porque la velocidad de reacción es mayor y sólo se necesitan 2-3 horas para llevarla a cabo, frente a los procesos utilizados anteriormente en este campo, en los que se necesitan 18 horas en acetona. La reacción se lleva a cabo a 30-75°C y preferiblemente a 50-60°C. La finalización de la reacción se confirma mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Tras la finalización de la reacción, se enfría la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con agua. El producto se extrae en disolvente orgánico a partir de la capa acuosa y en dicha capa acuosa quedan algunas impurezas. El disolvente puede seleccionarse de entre hidrocarburos halogenados como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, cloroformo y un éster alifático como el acetato de etilo, y preferiblemente se usa cloruro de metileno. Después, el disolvente se elimina por completo mediante destilación y el producto se purifica mediante tratamiento de lavado con ácidos y bases. En concreto, el residuo se trata con ácido clorhídrico en agua y se lava con un disolvente, tal como acetato de etilo, y después la capa acuosa se neutraliza con una base y el compuesto deseado se extrae en disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede seleccionarse de entre hidrocarburos halogenados y ésteres alifáticos como los mencionados anteriormente y, preferiblemente, se usa acetato de etilo. El producto que se obtiene es de gran pureza y no se necesita purificación cromatográfica.

Se ha descubierto que, durante el proceso de condensación, se formaba asimismo una impureza desconocida que no se elimina fácilmente usando el proceso de aislamiento conocido hasta ahora en este campo, lo que reduce la pureza del producto condensado. Pero, durante el proceso de la presente invención, se observa que dicha impureza desconocida se puede eliminar con facilidad extrayendo el producto deseado de la mezcla de reacción con disolventes halogenados como el dicloruro de metileno, el dicloruro de etileno, el tetracloruro de carbono o el cloroformo. Así resulta aún más innecesario usar la tediosa purificación cromatográfica.

Lo más preferible es preparar el compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV condensando el derivado metilamina de la fórmula II con la 7,8-dimetoxi-3-[3-yodopropil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la fórmula III en agua desmineralizada y en presencia de una base. La reacción de condensación se lleva a cabo a 45-60°C y, preferiblemente, a 50-55°C; se tardan 10-20 horas en llevarla a cabo. El progreso de la reacción se observa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés). El producto se extrae en un disolvente éster alifático inferior, tal como acetato de etilo. Después, la capa de acetato de etilo se trata con una solución ácida acuosa, y se separan las capas resultantes. La capa acuosa se trata con solución básica y el producto se extrae en un disolvente éster alifático inferior, tal como acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se extrae mediante métodos conocidos, como evaporación o destilación, con o sin vacío, etc., a fin de obtener el compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV. La base usada en el paso de condensación puede seleccionarse de entre carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metales alcalinos, y preferiblemente es carbonato potásico.

Los compuestos intermedios II y III pueden prepararse mediante métodos ya conocidos en el estado anterior de la técnica, aunque con pequeñas modificaciones. Específicamente, el derivado metilamina de la fórmula II se prepara reduciendo el 1-ciano-4,5-dimetoxibenzociclobutano de la fórmula V



Fórmula V

usando una sustancia reductora tal como un complejo de borano, como, por ejemplo, complejo borano-dimetilsulfuro en tetrahidrofurano, que es convertido a sal con adición de ácido mediante tratamiento con un ácido en un disolvente adecuado. En particular, se prepara sal clorhidrato tratando el derivado amina con cloruro de hidrógeno alcohólico, cloruro de hidrógeno etéreo, tal como cloruro de hidrógeno y etanol, cloruro de hidrógeno y acetato de isopropilo, cloruro de hidrógeno y éter isopropílico, etc.

La sal de ácido clorhídrico del compuesto intermedio amina obtenido se condensa con cloroformiato de etilo en presencia de una base adecuada a fin de preparar la amida correspondiente. La amida resultante se reduce con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a fin de preparar el compuesto intermedio metilamina racémico de la fórmula II. Después, el compuesto intermedio racémico se separa con una sustancia separadora (sustancia de resolución) adecuada tal como ácido (d)-alcanforsulfónico a fin de producir el isómero (+) de metilamina deseado, de la fórmula II, que, opcionalmente, puede usarse en forma de aceite o puede aislarse.

Dicho proceso es muy útil para aplicación en la producción a gran escala, ya que el complejo borano-dimetilsulfuro es estable a temperatura ambiente, por lo que su conservación y manipulación no resultan dificultosos durante la producción a gran escala.

En concreto, el compuesto benzazepina de la fórmula III se prepara haciendo reaccionar la 7,8-dimetoxi-3-[3-cloropropil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la fórmula VI con yoduro sódico en acetona, y después, realizando una purificación mediante lavado en suspensión del residuo con acetona.

Los compuestos intermedios de las fórmulas V y VI se preparan mediante los métodos ya descritos en la literatura (T. Karnetani *et al.*, Tetrahedron 1973; vol. 29; páginas 73-76 y Reiffer M. *et al.*, J. Med. Chem. 1990; vol. 33 (5): 1496-1504).

El compuesto intermedio de la fórmula V puede prepararse también mediante reacción de 6-bromovaretraldehído con ácido cianoacético en presencia de acetato amónico y en disolventes opcionalmente seleccionados de entre piridina, tolueno, benceno, etc., o de mezclas de dichas sustancias. Después, el compuesto intermedio aislado se reduce con borohidruro sódico en presencia de una base acuosa. En general, las bases se seleccionan de entre bicarbonato sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico o mezclas de dichas sustancias a fin de obtener ácido β-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-α-cianopropiónico. El ácido resultante, tras descarboxilación en *N,N*-dimetilacetamida y posterior reacción con amida sódica o amida potásica en amoníaco líquido, se convierte en el 1-ciano-4-5-dimetoxibenzociclobutano de la fórmula V.

Además, el compuesto intermedio de la fórmula VI puede prepararse también mediante halogenación del ácido 3,4-dimetoxifenilacético con alguna sustancia halogenante tal como cloruro de tionilo en disolventes clorados como, por ejemplo, dicloruro de metileno. El compuesto clorado obtenido se condensa posteriormente con aminoacetaldehído dimetilacetal en presencia de una base adecuada a fin de preparar el derivado amida correspondiente. El cierre del anillo de la amida resultante, para producir la fracción benzazepina, se lleva a cabo en presencia de un ácido; por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético glacial o mezclas de dichas sustancias. A continuación, la fracción de benzazepina obtenida se alquila con 1-bromo-3-cloro-propano en presencia de una base adecuada, tal como butóxido potásico terciario, en un disolvente orgánico a fin de obtener la 7,8-dimetoxi-3-[3-cloropropil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la Fórmula VI. Los disolventes orgánicos pueden seleccionarse de entre acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etc., o mezclas de dichas sustancias.

El compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV preparado mediante el proceso arriba descrito se hidrogena y convierte en oxalato de ivabradina de gran pureza.

Habitualmente, se convierte el producto condensado, (S)-7,8-dimetoxi-3-{3{N-[(4,5-dimetoxibenzociclobut-1-il)metil]-N-(metil)amino)propil)-l,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona de la fórmula IV en clorhidrato de ivabradina. El compuesto de la fórmula IV se hidrogena catalíticamente usando catalizador paladio sobre carbono en ácido acético bajo una presión de hidrógeno de 1-7 kg/cm^2. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo a temperatura ambiente; se tardan 4-10 horas en llevar a cabo la reacción, cuyo progreso se observa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Se extrae el catalizador mediante filtración y el producto se extrae en un disolvente orgánico a partir del filtrado, o se elimina el ácido acético mediante destilación desde el filtrado. El disolvente orgánico comprende dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, cloroformo. Se trata adicionalmente el filtrado con ácido clorhídrico diluido y se extrae con el mismo disolvente orgánico.

A continuación, se destilan los extractos combinados y el residuo resultante se trata con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se lava con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, a fin de eliminar las impurezas y se neutraliza con una base, tal como hidróxido sódico acuoso. A continuación, el compuesto deseado se extrae en disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede seleccionarse de entre los disolventes arriba mencionados, tal como un hidrocarburo halogenado y ésteres alifáticos y, preferiblemente, se usa acetato de etilo. Opcionalmente, se aísla la ivabradina; si no, se trata la capa orgánica en sí con cloruro de hidrógeno alcohólico a fin de preparar

clorhidrato de ivabradina de gran pureza. Resulta beneficioso secar la capa orgánica usando una sustancia desecante, tal como sulfato sódico o similar, antes de añadir el cloruro de hidrógeno alcohólico.

Preferiblemente, la ivabradina de la fórmula I se convierte en sales con adición de ácido farmacéuticamente aceptables usando una mezcla de ácido y alcohol.

El ácido orgánico es ácido oxálico.

En particular, el oxalato de ivabradina se prepara tratando la ivabradina con ácido oxálico en acetona y la masa de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo suficiente para preparar la sal oxalato. La sal oxalato se aísla mediante filtración y, opcionalmente, se recristaliza en acetonitrilo para aislar oxalato de ivabradina puro. El oxalato de ivabradina se aísla en forma de sólido cristalino, y puede caracterizarse mediante al menos una de las siguientes técnicas: Karl Fisher o TGA, difracción de rayos X por el método de polvo (DRX), o calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés).

El oxalato de ivabradina cristalino se caracteriza por patrones de difracción de rayos X por el método de polvo que tienen picos en aproximadamente 2,04, 2,13, 4,26, 7,06, 8,02, 8,53, 9,32, 10,91, 13,63, 15,07, 16,11, 16,44, 17,48, 18,37, 19,32, 20,38, 20,94, 21,95, 23,61, 24,26, 27,54 y 33,07 grados dos-theta, esencialmente como los ilustrados en la figura 1.

El oxalato de ivabradina cristalino se caracteriza, además, por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 110ºC debido a la fusión, esencialmente como el ilustrado en la figura 2.

La difracción de rayos X del oxalato de ivabradina cristalino se mide en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro con radiación de Cu y se expresa en términos de grados dos-theta, espaciados D e intensidades relativas. Los expertos en la materia entenderán que pueden surgir diferencias experimentales debidas a las diferencias en la instrumentación, la preparación de las muestras u otros factores. Se llevó a cabo el análisis DSC usando un Mettler Toledo 822 Star^{e}. Se acodó y perforó el crisol antes del análisis. El peso de las muestras era de aproximadamente 4-6 mg; se barrieron las muestras a una velocidad de 5ºC/min, en el intervalo de 30ºC a 250ºC. Se purgó constantemente el horno con nitrógeno gaseoso a una velocidad de flujo de 80 ml/min. Se usaron crisoles de aluminio de 40 µl estándar, cubiertos por tapas con un orificio.

Resulta beneficioso purificar la sal oxalato de ivabradina mediante métodos conocidos como la cristalización o la suspensión en un disolvente adecuado a fin de eliminar las impurezas no deseadas. Preferiblemente, la sal con adición de ácido aislada de la ivabradina se recristaliza en un disolvente orgánico adecuado, tal como el acetonitrilo.

La sal con adición de ácido de la ivabradina se hidroliza con una base adecuada en agua desmineralizada a fin de obtener ivabradina. La base puede seleccionarse de entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico y, preferiblemente, se usa hidróxido sódico. Tras la hidrólisis completa, el compuesto deseado se extrae en disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede seleccionarse de entre hidrocarburos halogenados y ésteres alifáticos y, preferiblemente, se usa acetato de etilo. El acetato de etilo se extrae mediante destilación, a fin de aislar la ivabradina como un aceite. La ivabradina bruta se disuelve adicionalmente en un disolvente orgánico adecuado como la acetona o el acetato de etilo y, preferiblemente, en acetona. El pH de la solución transparente resultante se ajusta a 1,0-2,0 con cloruro de hidrógeno alcohólico y se agita durante 30-60 minutos a fin de obtener clorhidrato de ivabradina amorfo de gran pureza. Resulta beneficioso secar la capa orgánica usando una sustancia desecante, tal como sulfato sódico o similar, antes de añadir el cloruro de hidrógeno alcohólico.

Una vez descrita la invención en relación con determinadas formas de realización preferidas, los expertos en este campo, tras estudiar la memoria, se darán cuenta de que hay otras formas de realización posibles. La invención se define adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, en los que se describe detalladamente la preparación del producto y los métodos de uso de la invención. Quedará claro para los expertos en este campo que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos, sin abandonar el ámbito de la invención.

EJEMPLOS

Aunque la presente invención no está dirigida a proporcionar un proceso para la preparación del oxalato de ivabradina cristalino, se incluyen los siguientes Ejemplos a título ilustrativo por lo que respecta a la preparación de oxalato de ivabradina cristalino.

Ejemplo 1: Preparación de oxalato de ivabradina

Paso 1: Preparación del compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV

Se añadieron 7,8-dimetoxi-3-[3-yodopropil]-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona (38 g) y carbonato potásico (60 g) a una mezcla de (S)-*N*-[(4,5-dimetoxibenzociclobut-1-il)-metil]-*N*-(metil)amina (20 g) y agua desmineralizada (100 ml) a temperatura ambiente. Se calentó y agitó la mezcla de reacción a 50-55ºC durante 12-16 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta 25-30ºC y se extrajo el producto en acetato de etilo (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (60 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso, y se agitaron. Se separaron las capas y el pH de la capa acuosa se ajustó a 10,5-12,5 con solución acuosa de hidróxido sódico. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (140 ml + 60 ml). Se eliminó por completo el acetato de etilo, mediante destilación en vacío, a fin de obtener el compuesto del título.

Paso 2: Preparación del oxalato de ivabradina cristalino

El compuesto intermedio benzazepina de la fórmula IV (85 g) se recogió en ácido acético (700 ml) y se hidrogenó bajo presión de hidrógeno (1-2 kg) a temperatura ambiente en presencia de Pd/C (10%, 70 g). Se siguió hidrogenando con una presión de hidrógeno gaseoso de 6-7 kg/cm^2 a 20 ºC durante 6-8 horas. Una vez finalizada la hidrogenación (medida mediante HPLC), se eliminó el catalizador mediante filtración y se eliminó el ácido acético mediante destilación. Se añadieron al residuo agua desmineralizada (360 ml) y ácido clorhídrico (40 ml), y después se añadió acetato de etilo (200 ml). Se agitó la mezcla resultante y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 10,5-12,5 con solución acuosa de hidróxido sódico, y se extrajo el producto en acetato de etilo (400 ml). Se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se eliminó por completo el disolvente mediante destilación. El residuo se recogió en acetato de etilo (1020 ml), a lo que se añadió lentamente ácido oxálico (34 g) en acetona (68 ml), y se agitó durante 3-4 horas a temperatura ambiente. El oxalato de ivabradina obtenido se filtró y recristalizó en acetonitrilo.

Ejemplo 2:

Preparación de oxalato de ivabradina

Se disolvió ivabradina (44 g) en acetato de etilo (700 ml), a lo que se añadió lentamente ácido oxálico (22 g) en acetona (50 ml), y se agitó durante 3-4 horas a temperatura ambiente. El oxalato de ivabradina así obtenido se filtró, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se recristalizó en acetonitrilo (350 ml). El patrón de difracción de rayos X (DRX) muestra que el oxalato de ivabradina aislado era de naturaleza cristalina; dicho patrón se ilustra en la figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Oxalato de ivabradina cristalino.

2. Oxalato de ivabradina cristalino, según la reivindicación 1, **caracterizado por** al menos una de las dos siguientes características:

a) picos de difracción de rayos X por el método de polvo aproximadamente a 2,04, 2,13, 4,26, 7,06, 8,02, 8,53, 9,32, 10,91, 13,63, 15,07, 16,11, 16,44, 17,48, 18,37, 19,32, 20,38, 20,94, 21,95, 23,61, 24,26, 27,54 y 33,07 grados 2θ; o

b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que muestra un pico endotérmico a aproximadamente 110°C.

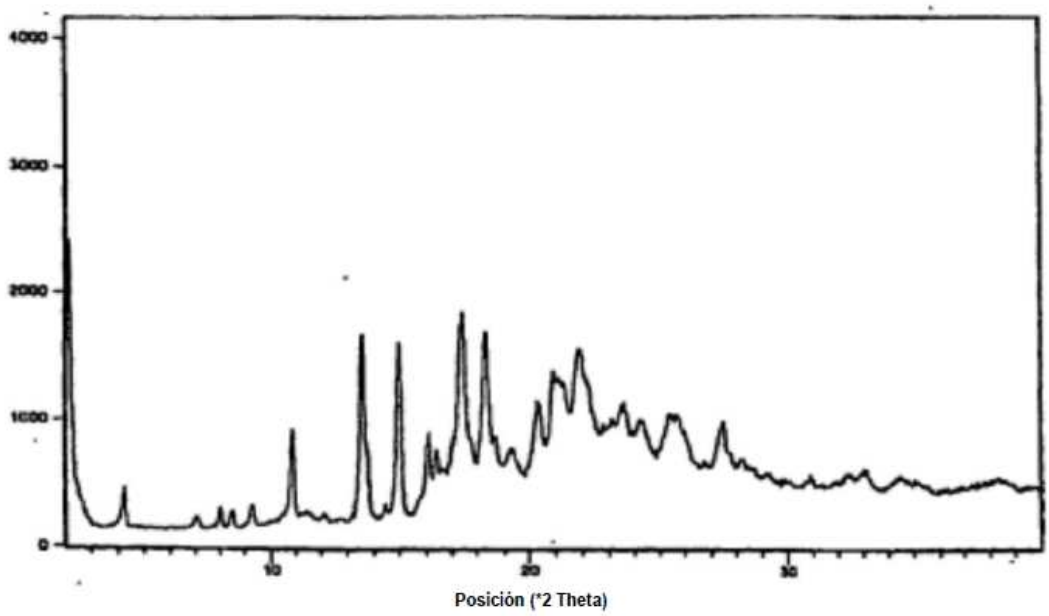


Figura 1

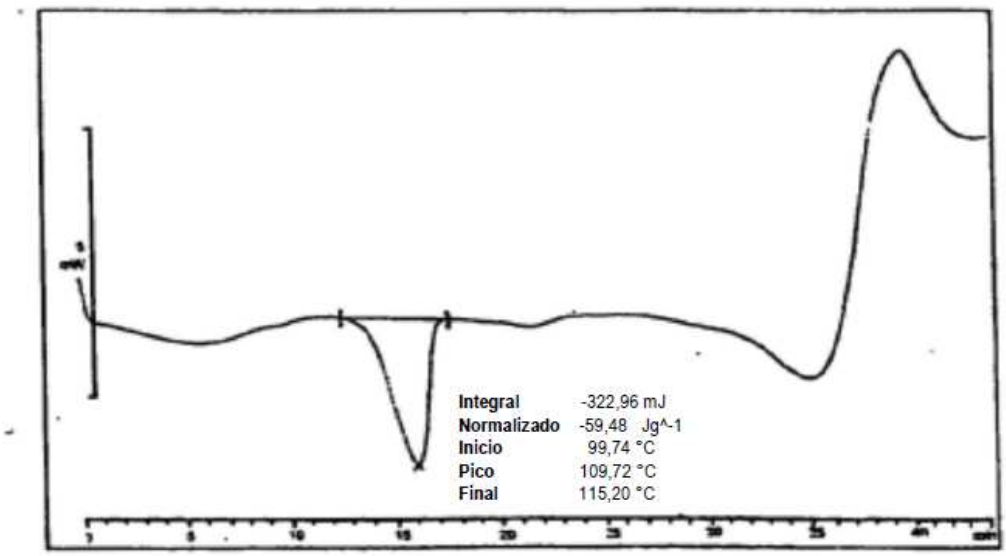


Figura 2