



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2566850 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 223/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

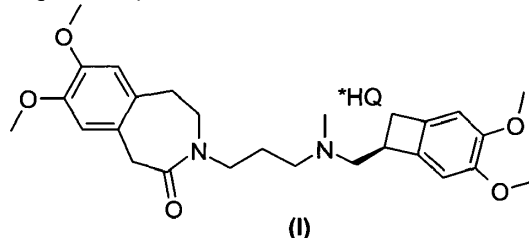
(21)	Translation Published	2018.09.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.11
(86)	European Application Nr.	11724733.8
(86)	European Filing Date	2011.05.06
(87)	The European Application's Publication Date	2013.03.13
(30)	Priority	2010.05.07, HU, 1000245
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, HU-Ungarn
(72)	Inventor	UJVÁRI, Viktor, Liszt Ferenc u. 73., H-2230 Gyömrő, HU-Ungarn BÓDI, József, Radvány u. 6., H-1202 Budapest, HU-Ungarn FARAGÓ, János, Bicskei út 049/39/B., H-2730 Albertirsa, HU-Ungarn SZÖKE, Katalin, Kápolna tér 5/A., H-1105 Budapest, HU-Ungarn FAIGL, Ferenc, Bukarest u. 15., H-1114 Budapest, HU-Ungarn NÉMET, Zoltán, Rózsa park 6, H-8130 Enying, HU-Ungarn TEMESVÁRI, Krisztina, Erdőkerülő u. 32., H-1157 Budapest, HU-Ungarn KISS, Róbert, Erkel Ferenc u. 33., H-2730 Albertirsa, HU-Ungarn MÁTRAVÖLGYI, Béla, Cserép u. 41., H-1183 Budapest, HU-Ungarn KASSAI, Ferencné, Bagomér u. 21/A., H-1188 Budapest, HU-Ungarn KISS-BARTOS, Dorottya, Erkel Ferenc u. 33., H-2730 Albertirsa, HU-Ungarn
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Víka, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	INDUSTRIAL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF IVABRADINE HYDROBROMIDE SALT
(56)	References Cited:	EP-A1- 0 534 859, EP-A1- 2 145 871, WO-A1-2005/110993, WO-A1-2009/124940, WO-A1-2010/023383, KAMETANI, T. ET AL: "Syntheses of heterocyclic compounds. CDXCIV. Total synthesis of (+)-xylopinine by thermolysis", TETRAHEDRON, vol. 29, no. 1, 1973, pages 73-76, XP000002657462,, WO-A2-2008/146308, WO-A2-2009/153461, DATABASECA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LIU, XIN ET AL: "Process for preparation of N-methyl-4,5- dimethoxybenzocyclobutenecarboxamide as Procoralan intermediate", XP000002657374, retrieved from STN Database accession no. 2010:364384 -& CN 101 671 265 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES, PEO) 17 March 2010 (2010-03-17), BUNNETT, J. F. ET AL: "Homocyclic ring closures via benzyne intermediates. A new synthesis of 1-substituted benzocyclobutenes", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 27, 1962, pages 3836-3843, XP000002657257,, WO-A2-2008/065681

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

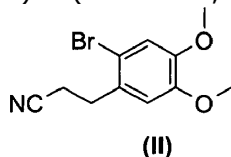
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for syntese av ivabradinhydrobromid med formel **(I)**, der
 HQ = HBr,



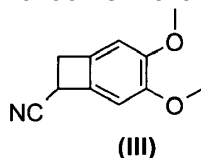
hvis kjemiske betegnelse er: 3-{3-[(*S*)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-ylmetyl)-metyl-amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrobromid, **karakterisert ved at**

a) 3-(2-brom-4,5-dimetoksy-fenyl)-propionitril med formel **(II)**

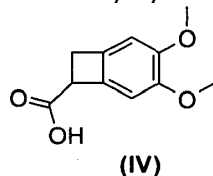


sykliseres med alkali-alkylamid med formel M-NR⁴R⁵ (R⁴ og R⁵ er hydrogen, henholdsvis en rettlinjet eller forgrenet C₁-C₄-alkylgruppe, en substituert alkylgruppe, eller R⁴ og R⁵ er en C₄-C₆-alkylidengruppe som kan være en umettet heterosyklisk ring, R⁴ og R⁵ kan sammen også være en C₄-C₆-alkylidengruppe som kan danne en heterosyklisk ring med nitrogen, og M er et alkalimetall), og

b) den oppnådde 3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karbonitrilforbindelsen med formel **(III)** er hydrolysert,

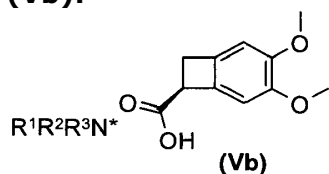


c) den oppnådde 3,4-dimetoksy-bisyklo [4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karboksylysyreforbindelsen med formel **(IV)**

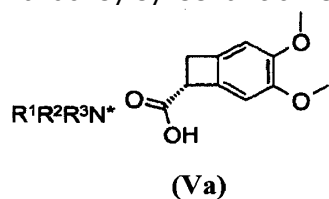


oppløses med en chiral base av R¹R²R³N* hvori R¹, R² og R³ er hydrogen, henholdsvis chiralt eller achiralt C₁-C₄-alkyl, substituert chiralt eller achiralt alkyl, chiralt eller achiralt arylalkyl, eller hvori den chirale basen R¹R²R³N også kan være naturlig alkaloid eller en blanding, derivater eller en blanding av derivater derav,

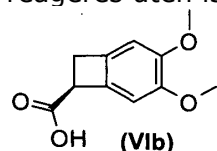
d) i et tilfelle der diastereomersaltet (**Vb**) krystalliseres, frigjøres karboksylsyren med formel (**Vib**) fra det oppnådde krystallinske diastereomersaltet med formel (**Vb**):



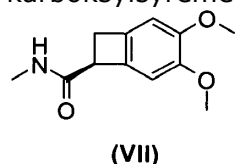
5 e) eller i et tilfelle der diastereomersaltet med formel (**Va**) krystalliseres, oppnås karboksylsyreenantiomeren med formel (**Vib**) fra filtratet,



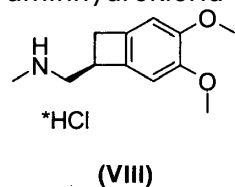
f) det korresponderende syrekloridet til (S)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karboksylsyreforbindelsen med formel (**Vib**) dannes *in situ* og reageres uten isolasjon med metylamin,



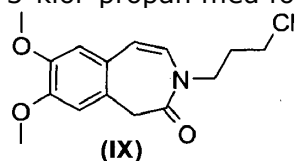
g) det oppnådde (S)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-karboksylsyremetylamidet med formel (**VII**) reduseres



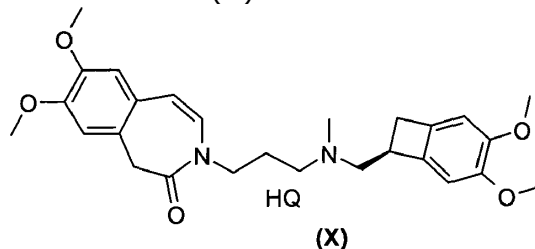
15 h) og ((S)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl-metyl)-metylaminhydroklorid med formel (**VIII**) isoleres,



og det reageres med 1-(7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-klor-propan med formel (**IX**)



i) og den oppnådde 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoksy-bisyklo [4.2.0] okta-1,3,5-trien-7-ylmetyl)-metyl-amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on med formel (X)



5 isoleres i form av nitratet eller oksalatsaltet med generell formel HQ, der HQ=HNO₃ eller (COOH)₂ og renses ved rekrystallisering og ut fra 3-{3-[[((S)-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0] okta-1,3,5-trien-7-ylmetyl)-metyl-amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-salt med formel (X) frigjøres basen med K₂CO₃ med eller uten isolasjon,

10 j) basen utsettes for katalytisk hydrogenering med en Pd-C-katalysator i et etanol- eller metanolløsemiddel ved et trykk på 1-15 bar ved en temperatur på 25-100 °C, deretter isoleres ivabradinhydrobromidsaltet med formel (I), hvori krystalliseringen av ivabradinhydrobromidet utføres ved kjøling av metanol- eller etanoloppløsningen.

15

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at litiumdiisopropylamid anvendes som alkali-alkylamidreagens.

20

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at 0,2 - 1,2 ekvivalenter av den chirale basen R¹R²R³N tilsettes til den racemiske syren med formel (IV).

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at 0,4 - 0,6 ekvivalenter av den chirale basen R¹R²R³N anvendes til reaksjonen.

25

5. Krystallinsk ivabradinhydrobromidsalt med formel (I) (HQ=HBr) karakterisert ved minst én av følgende karakteristika:

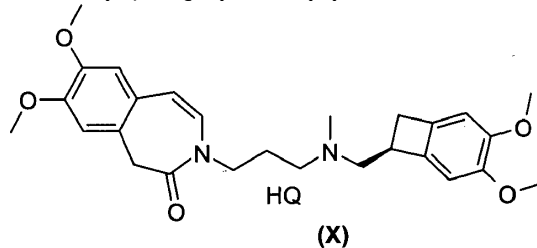
- XRPD-refleksjoner målt ved ca.: 5,0; 17,8; 18,5; 22,6; 23,8 og 25,0 °2θ
- IR-absorpsjonsbånd målt ved ca.: 2930; 1664; 1522; 1463; 1219; og 1105 cm⁻¹

30

- Raman-absorpsjonsbånd målt ved ca.: 2948; 2909; 1607; 1588; 1317 og 701 cm⁻¹.

4

6. 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-ylmetyl)-metyl-amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-benzo[d]azepin-2-on-oksalat med formel (X, HQ=(COOH)₂)



5

7. 3-{3-[[*(S)*-3,4-dimetoksy-bisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-ylmetyl)-metyl-amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-benzo[d]azepin-2-on-nitrat med formel (X, HQ=HNO₃)

