

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-298480  
(P2005-298480A)

(43) 公開日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07D 223/16**  
**A61K 31/55**  
**A61P 9/00**  
**A61P 9/04**  
**A61P 9/06**

F 1

C 0 7 D 223/16  
A 6 1 K 31/55  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/04  
A 6 1 P 9/06

C S P Z

テーマコード (参考)  
4 C 0 3 4  
4 C 0 8 6

審査請求 有 請求項の数 18 O L 外国語出願 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-41812 (P2005-41812)  
(22) 出願日 平成17年2月18日 (2005.2.18)  
(31) 優先権主張番号 0403830  
(32) 優先日 平成16年4月13日 (2004.4.13)  
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人	500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ フランス国、エフー 92415 クールブ ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ フォンス 12
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者	ジャン-ミッシェル・ルレスティフ フランス国、76190 イヴトゥ、リュ ・ドゥ・ラ・ブリックトリ 27ビス
(72) 発明者	ジャン-ピエール・ルクヴ フランス国、76600 ル・アーヴル、 リュ・デュ・ドクトゥール・ヴィネ 93 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イバプラジン及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩の新規合成方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】イバプラジンを有効成分として含有する医薬の工業的合成の方法及び医薬組成物の提供。

【解決手段】イバプラジン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、及びその水和物の合成及びイバプラジン塩酸塩の 結晶形、並びにそれを含有する医薬組成物及びその製造における使用。

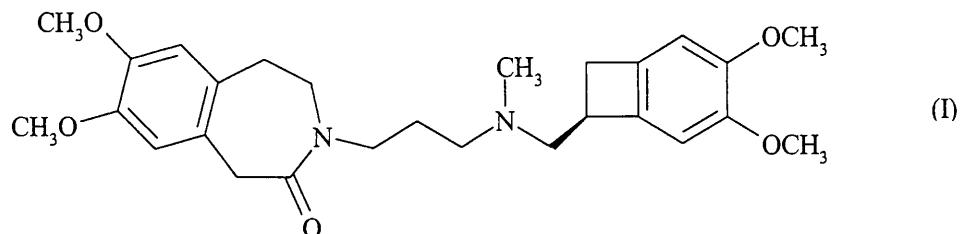
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

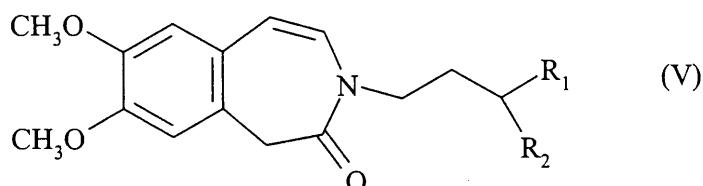
## 【化 1】



10

で示されるイバプラジン、又は 3 - { 3 - [ { ( 7 S ) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル ] メチル } ( メチル ) アミノ ] プロピル } - 7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 H - 3 - ベンゾアゼピン - 2 - オン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、及びその水和物の合成方法であって、式 (V) :

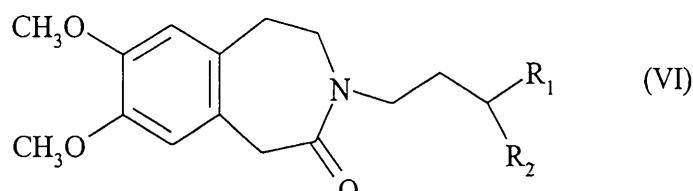
## 【化 2】



20

[ 式中、 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、同じであるか、又は異なっていてもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、 1 , 3 - ジオキサン、 1 , 3 - ジオキソラン若しくは 1 , 3 - ジオキセパン環を形成する ] で示される化合物を、接触水素化反応に付し、次いで、こうして得られた式 (VI) :

## 【化 3】

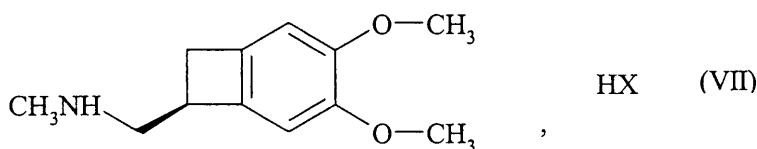


30

[ 式中、 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、上記に定義されたとおりである ]

で示される化合物を、水素及び触媒の存在下で、式 (VII) :

## 【化 4】



40

[ 式中、 H X は、薬学的に許容し得る酸を表す ]

で示される化合物との反応に付して、触媒の濾去、及び単離の後、酸 H X とのイバプラジンの付加塩を直接得て、遊離イバプラジンを得るのが望ましいときは、場合によりこれを塩基の作用に付すことの特徴とする合成法。

50

**【請求項 2】**

式(V)の化合物の水素化反応のための触媒がパラジウム炭素である、請求項1記載の合成法。

**【請求項 3】**

式(V)の化合物の水素化反応の際の水素圧が1~220バールである、請求項1又は2のいずれかに記載の合成法。

**【請求項 4】**

式(V)の化合物の水素化反応の温度が20~100である、請求項1~3のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 5】**

式(V)の化合物の水素化反応の温度が40~80である、請求項4記載の合成法。

**【請求項 6】**

式(VI)の中間体化合物を単離しない、請求項1~5のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 7】**

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の反応のための触媒が、パラジウム炭素である、請求項1~6のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 8】**

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の反応の際の水素圧が、1~220バールである、請求項1~7のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 9】**

式(VI)及び式(VII)の化合物間の反応の温度が30~120である、請求項1~8のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 10】**

式(VI)及び式(VII)の化合物間の反応の温度が40~100である、請求項9記載の合成法。

**【請求項 11】**

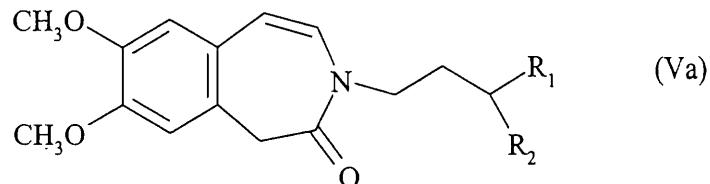
式(V)及び(VI)の化合物の特定の場合である、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が、それらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキセパン環を形成する、式(Va)及び(VIa)の化合物を用いる、請求項1~10のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 12】**

式(VII)の化合物の特定の場合である、HXが塩酸を表す、式(VIIa)の中間体化合物を用い、それによってイバブラジン塩酸塩を得る、請求項1~11のいずれか一項に記載の合成法。

**【請求項 13】**

式(Va)：

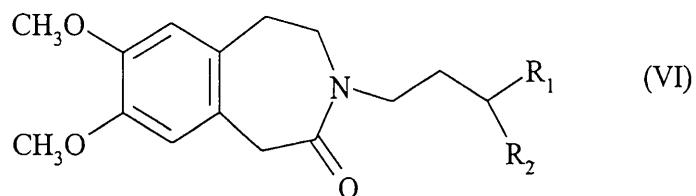
**【化5】**

[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキセパン環を形成する]  
で示される化合物。

**【請求項 14】**

式(VI)：

## 【化6】

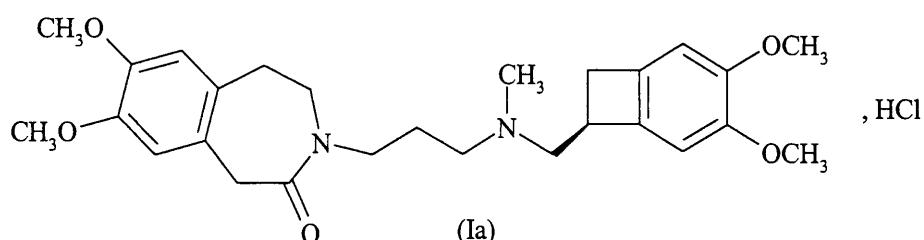


[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同じであるか、又は異なっていてもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1，3-ジオキサン、1，3-ジオキソラン若しくは1，3-ジオキセパン環を形成する] 10  
で示される化合物。

## 【請求項15】

式(Ia)：

## 【化7】



20

で示されるイバプラジン塩酸塩の結晶形であって、PANalytical X'Pert Proなる回折計をX'Celeratorなる検出器とともに用いて測定され、線位置（プラグ角2°、度で示される）、線高（カウントで示される）、線面積（カウント×度で示される）、半値線幅（「FWHM」、度で示される）及び面間隔d（で示される）の形で示される、下記の粉末X線回折図表を特徴とする形態：

【表1】

X線番号	プラッグ角 $2\theta$ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

## 【請求項16】

薬学的に許容し得る、不活性かつ無害な1つ以上の担体と組み合わせて、請求項15記載のイバプラジン塩酸塩の結晶形を活性成分として含む医薬組成物。

## 【請求項17】

徐脈剤としての用途を有する医薬の製造における、請求項15記載のイバプラジン塩酸塩の結晶形の使用。

## 【請求項18】

狭心症、心筋梗塞及び関連する心拍障害のような心筋虚血の様々な臨床的状況、並びに心拍障害、特に上室性心拍障害が関与する様々な病理の治療又は予防と、心不全の治療とに用途を有する医薬の製造における、請求項15記載のイバプラジン塩酸塩の結晶形の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、式(I)：

## 【0002】

10

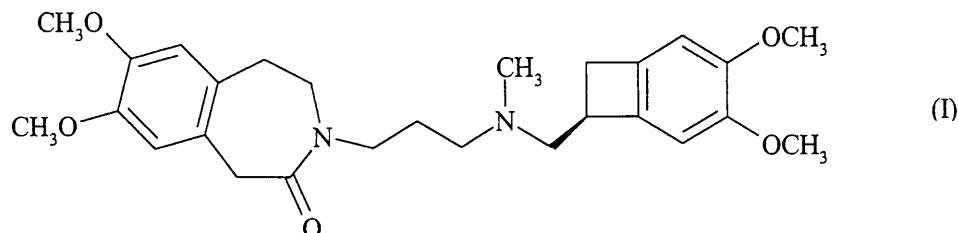
20

30

40

50

【化8】



【0003】

で示されるイバプラジン、又は3-[{3-[{(7S)-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]メチル}(メチル)アミノ]プロピル]-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩及びその水和物の工業的合成の方法に関するものである。 10

【背景技術】

【0004】

イバプラジン、及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、特にその塩酸塩は、非常に貴重な薬理及び治療特性、特に徐脈特性を有していて、そのため、これらの化合物は、狭心症、心筋梗塞及び関連する心拍障害のような心筋虚血の様々な臨床的状況、並びに心拍障害、特に上室性心拍障害が関与する様々な病理学の治療又は予防と、心不全の治療とに役立つ。 20

【0005】

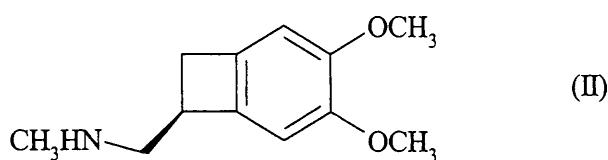
イバプラジン、及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、特にその塩酸塩の製造及び治療的使用は、ヨーロッパ特許第0 534 859号の明細書に記載されている。

【0006】

この特許明細書は、式(I)：

【0007】

【化9】

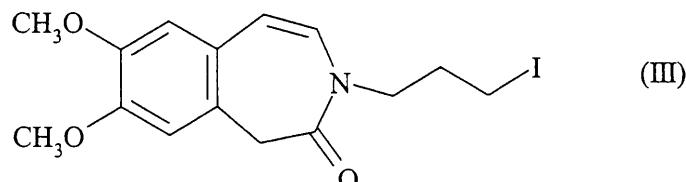


【0008】

で示される化合物と、式(III)：

【0009】

【化10】

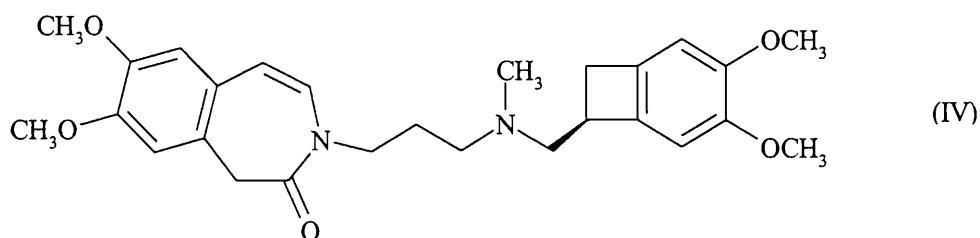


【0010】

で示される化合物とを反応させて、式(IV)：

【0011】

## 【化11】



## 【0012】

で示される化合物を得て、その接触水素化がイバプラジンを生じ、次いでこれをその塩酸塩へと転換することによる、イバプラジン塩酸塩の合成を記載している。 10

## 【0013】

この方法は、イバプラジン塩酸塩を、全体として3工程にわたって、非常に低い収率、すなわち17%未満でのみ生じるにすぎないという短所を有する。

## 【0014】

イバプラジン及びその塩、特にその塩酸塩の薬物学的価値に鑑みて、最小限の工程数を含み、イバプラジン及びその塩、特にその塩酸塩を、満足できる収率での入を可能にする、効果的な工業的合成法によってそれを得られることは重要であった。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

20

## 【0015】

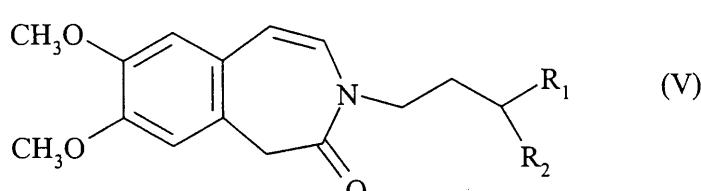
ここに、本出願人は、イバプラジン塩を、式(I)の化合物の塩から出発する1工程で、非常に優れた収率で得ることを可能にする合成法を開発した。

## 【0016】

より具体的には、本発明は、式(I)で示されるイバプラジン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、及びその水和物の合成方法であって、式(V)：

## 【0017】

## 【化12】



30

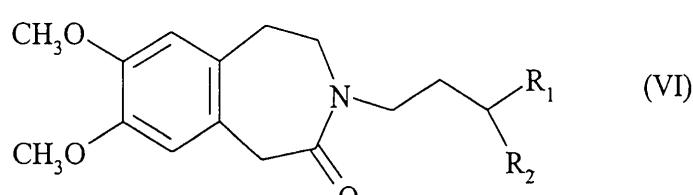
## 【0018】

[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同じであるか、又は異なっていてもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1，3-ジオキサン、1，3-ジオキソラン若しくは1，3-ジオキセパン環を形成する]で示される化合物を、接触水素化反応に付し、次いで、それによって得られた式(VI)：

## 【0019】

40

## 【化13】



## 【0020】

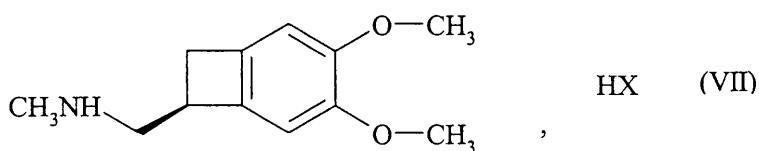
[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、上記に定義されたとおりである]

で示される化合物を、水素及び触媒の存在下で、式(VII)：

50

【0021】

【化14】



【0022】

[式中、HXは、薬学的に許容し得る酸を表す]

で示される化合物との反応に付して、触媒の濾去、及び単離の後、酸HXとのイバブラジンの付加塩を直接得て、遊離イバブラジンを得るのが望ましいときは、場合によりこれを塩基の作用に付することを特徴とする合成法に関するものである。 10

【0023】

薬学的に許容し得る酸のうちでも、非限定的な例として、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、硝酸、クエン酸、アスコルビン酸、シウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びショウノウ酸を列挙し得る。

【0024】

この方法は、イバブラジンの付加塩、特にその塩酸塩を、式(II)のアミンの対応する塩から出発する1工程で、優れた純度、及び非常に優れた収率で直接得るのを可能にする 20

。

【0025】

式(V)の化合物の水素化反応に用いることができる触媒のうちでも、パラジウム、白金、ニッケル、ルテニウム、ロジウム及びそれらの化合物を、特に、担持された形態、又は酸化物形態で、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。式(V)の化合物の水素化反応のための触媒は、好ましくは、パラジウム炭素である。

【0026】

式(V)の化合物の水素化反応の温度は、好ましくは20~100、より好ましくは40~80、さらに好ましくは45~65である。

【0027】

式(V)の化合物の水素化反応の際の水素圧は、好ましくは1~220バール、より好ましくは1~100バール、さらに好ましくは1~30バールである。 30

【0028】

式(V)の化合物の水素化反応は、好ましくは、非酸性溶媒中で実施する。式(V)の化合物の水素化反応に用いることができる好適な非酸性溶媒のうちでも、酢酸塩、アルコール、好ましくはエタノール、メタノール又はイソプロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン及びキシレンを、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。

【0029】

好都合には、式(VI)の中間体化合物は単離せず、未精製の反応生成物を、そのまま、還元性アミノ化反応に用いる。

【0030】

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応に用いることができる触媒のうちでも、パラジウム、白金、ニッケル、ルテニウム、ロジウム及びそれらの化合物を、特に、担持された形態、又は酸化物形態で、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応のための触媒は、好ましくは、パラジウム炭素である。

【0031】

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応の温度は、好ましくは30~120、より好ましくは40~100、さらに好ましくは60~95である。 40

10

20

30

40

50

## 【0032】

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との間の還元性アミノ化反応の際の水素圧は、好ましくは1~220バール、より好ましくは1~100バール、さらに好ましくは10~60バールである。

## 【0033】

本発明による方法では、好適に用いられる式(V)及び(VI)の化合物は、式(V)及び(VI)の化合物の特定の場合である、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が、それらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキセパン環を形成する、式(Va)及び(VIa)の化合物である。

## 【0034】

式(V)の化合物の特定の場合である、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が、それらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン又は1,3-ジオキセパン環を形成する、式(Va)の化合物、及び式(VI)の化合物は、化学及び製薬工業において、特にイバプラジン、及び薬学的に許容し得る酸とのその付加塩の合成における合成中間体として役立つ、新規生成物であり、その限りで本発明の不可欠の部分を形成する。

## 【0035】

本発明によれば好適である方法は、合成中間体として、式(VII)の化合物の特定の場合である、HXが塩酸を表す式(VIIa)の化合物を用いる方法であって、これにより、式(Ia)のイバプラジン塩酸塩を生じる。

## 【0036】

この場合、本発明による方法は、イバプラジン塩酸塩を、充分に定義され、完全に再現可能であり、かつ濾過、乾燥、安定性、及び配合の容易さの面で価値ある特徴を特に有する結晶形、すなわち 形で生じる。

## 【0037】

この 結晶形は、新規であり、本発明のもう一つの態様を構成する。

## 【0038】

イバプラジン塩酸塩の 結晶形は、PANalytical X'Pert Proなる回折計をX'Celetorなる検出器とともに用いて測定され、線位置(プラグ角2°、度で示される)、線高(カウントで示される)、線面積(カウント×度で示される)、半値線幅(「FWHM」、度で示される)及び面間隔(度で示される)の形で示される、下記の粉末X線回折図表を特徴とする：

## 【0039】

【表2】

X線番号	プラッグ角 $2\theta$ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

## 【0040】

本発明は、適切で、不活性かつ無害な1種類以上の担体とともに、イバブラジン塩酸塩の結晶形を活性成分として含む、医薬組成物にも関するものである。本発明による医薬組成物のうち、より具体的には、経口、非経口(静脈内又は皮下)又は経鼻投与に、また錠剤又は糖衣錠、舌下錠、カプセル剤、トローチ剤、坐薬、クリーム剤、軟膏、経皮ゲル、注射可能製剤、及び内服懸濁液に適したそれを列挙し得る。

## 【0041】

有用な投与量は、疾患の性質及び重症度、投与経路、並びに患者の年齢及び体重に応じて変動させることができる。投与量は、1回又はそれ以上の投与で、1日あたり1~500mgに変動する。

## 【実施例】

## 【0042】

下記の実施例は、本発明を例示する。

## 【0043】

X線粉末回折スペクトルは、下記の実験的条件下で測定した：

- PANalytical X'Pert Pro回折計、X'Celerator検出器、

10

20

30

40

50

- ・電圧 4.5 kV、強度 4.0 mA、
- ・搭載 - 、
- ・K (Ni) フィルター、
- ・入射ビーム及び回折ビームのSollerスリット：0.04ラジアン、
- ・分散スリットの固定角：1/8度、
- ・マスク：10 mm、
- ・散乱防止スリット：1/4度、
- ・測定モード：0.017度の増分で、3~30度まで連続：
- ・1段階あたりの測定時間：19.7秒、
- ・総時間：4分32秒、
- ・測定速度：毎秒0.108度、
- ・測定温度：環境温度。

10

## 【0044】

例1：結晶形の3-[{[(7S)-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]メチル}(メチル)アミノ]プロピル]-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン塩酸塩

オートクレーブ内に、3-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]-7,8-ジメトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-3-ベンズアゼピン-2-オン 5.5 kg、エタノール 27.5 L、及びパラジウム炭素 550 g を装荷した。窒素、次いで水素で掃気し、55℃に加熱し、次いで5バールの圧力下、この温度で、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。

## 【0045】

次いで、環境温度まで戻し、オートクレーブ圧を解放した。

## 【0046】

次いで、(7S)-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]-N-メチルメタンアミン塩酸塩 4 kg、エタノール 11 L、水 5.5 L、及びパラジウム炭素 1 kg を加えた。

## 【0047】

窒素、次いで水素で掃気し、85℃に加熱し、次いで30バールの圧力下、この温度で、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。

## 【0048】

次いで、環境温度まで戻し、オートクレーブを掃気し、反応混合物を濾過し、溶媒を留去し、次いで、イバプラジン塩酸塩を、トルエン / 1-メチル-2-ピロリジノン混合物からの結晶化によって単離した。

## 【0049】

こうして、イバプラジン塩酸塩を、85%の収率、及び99%より高い化学的純度で得た。

## 【0050】

X線粉末回折図表：

40

形のイバプラジン塩酸塩のX線粉末回折像（回折角）を、順序付けた有意X線によって下表に示す：

## 【0051】

【表3】

X線番号	プラッグ角2θ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

## 【0052】

例2：医薬組成物

それぞれイバブラジンベースで5mgを含有する、錠剤1,000個を調製するための処方：

例1の化合物	5.39g
トウモロコシ澱粉	2.0g
無水コロイド状シリカ	0.2g
マンニトール	63.91g
PVP	1.0g
ステアリン酸マグネシウム	0.5g

## 【0053】

本発明は以下の態様を示す：

A.式(I)：

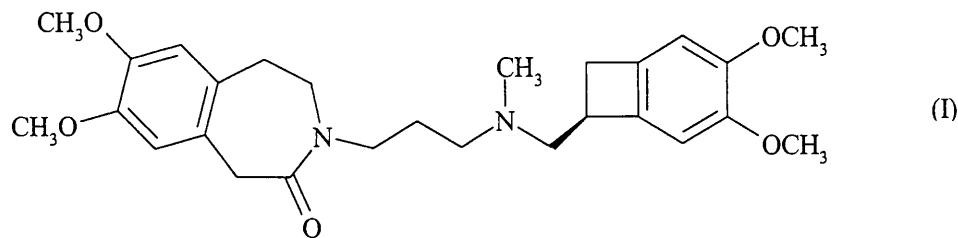
10

20

30

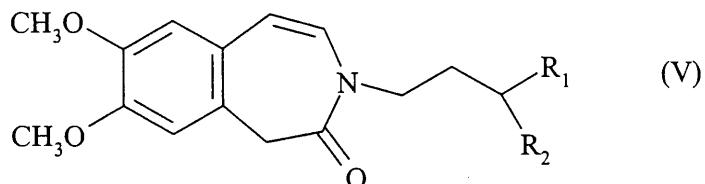
40

【化15】



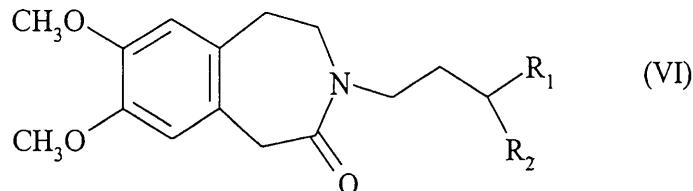
で示されるイバプラジン、又は3-[{[({7S})-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]メチル}(メチル)アミノ]プロピル]-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン、薬学的に許容し得る酸とのその付加塩、及びその水和物の合成方法であって、式(V)：

【化16】



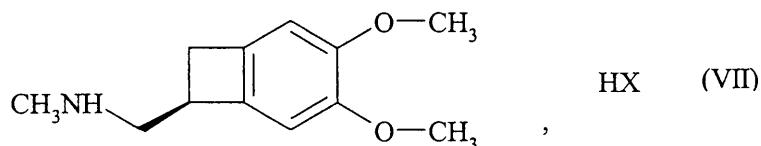
[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同じであるか、又は異なっていてもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン若しくは1,3-ジオキセパン環を形成する]で示される化合物を、接触水素化反応に付し、次いで、こうして得られた式(VI)：

【化17】



[式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、上記に定義されたとおりである]で示される化合物を、水素及び触媒の存在下で、式(VII)：

【化18】



[式中、HXは、薬学的に許容し得る酸を表す]

で示される化合物との反応に付して、触媒の濾去、及び単離の後、酸HXとのイバプラジンの付加塩を直接得て、遊離イバプラジンを得るのが望ましいときは、場合によりこれを塩基の作用に付することを特徴とする合成法。

B. 式(V)の化合物の水素化反応のための触媒がパラジウム炭素である、A記載の合成法。

C. 式(V)の化合物の水素化反応の際の水素圧が1～220バールである、A又はBの

10

20

30

40

50

いずれかに記載の合成法。

D . 式 (V) の化合物の水素化反応の温度が 20 ~ 100 である、A ~ C のいずれかに記載の合成法。

E . 式 (V) の化合物の水素化反応の温度が 40 ~ 80 である、D 記載の合成法。

F . 式 (VI) の中間体化合物を単離しない、A ~ E のいずれかに記載の合成法。

G . 式 (VI) の化合物と式 (VII) の化合物との間の反応のための触媒が、パラジウム炭素である、A ~ F のいずれかに記載の合成法。

H . 式 (VI) の化合物と式 (VII) の化合物との間の反応の際の水素圧が、1 ~ 220 バールである、A ~ G のいずれかに記載の合成法。

I . 式 (VI) 及び式 (VII) の化合物間の反応の温度が 30 ~ 120 である、A ~ H のいずれかに記載の合成法。 10

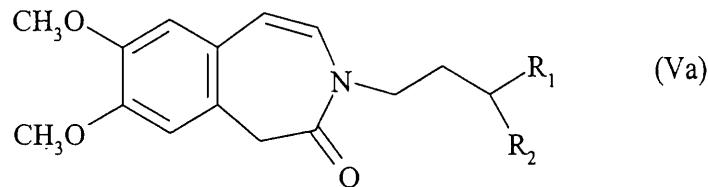
J . 式 (VI) 及び式 (VII) の化合物間の反応の温度が 40 ~ 100 である、I 記載の合成法。

K . 式 (V) 及び (VI) の化合物の特定の場合である、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が、それらを担持する炭素原子とともに、1,3 - ジオキサン、1,3 - ジオキソラン又は1,3 - ジオキセパン環を形成する、式 (Va) 及び (Vi a) の化合物を用いる、A ~ J のいずれかに記載の合成法。

L . 式 (VII) の化合物の特定の場合である、HX が塩酸を表す、式 (VII a) の中間体化合物を用い、それによってイバプラジン塩酸塩を得る、A ~ K のいずれかに記載の合成法。 20

M . 式 (Va) :

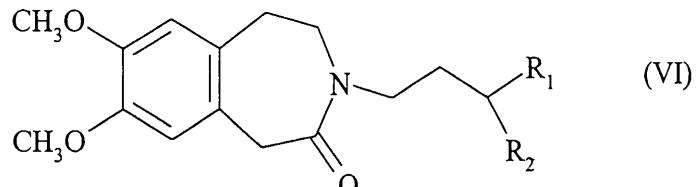
【化 19】



[ 式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それらを担持する炭素原子とともに、1,3 - ジオキサン、1,3 - ジオキソラン又は1,3 - ジオキセパン環を形成する ] 30  
で示される化合物。

N . 式 (VI) :

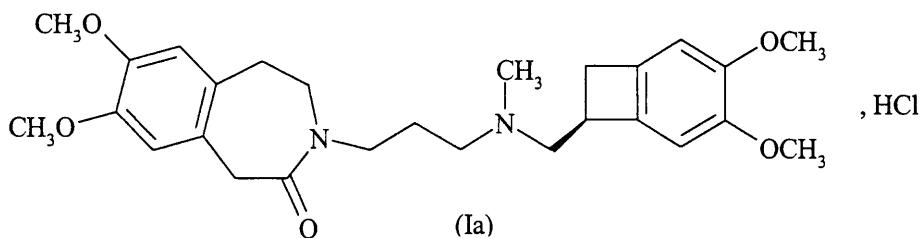
【化 20】



[ 式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同じであるか、又は異なっていてもよく、それぞれ、直鎖若しくは分枝鎖C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルコキシ基を表すか、又はそれらを担持する炭素原子とともに、1,3 - ジオキサン、1,3 - ジオキソラン若しくは1,3 - ジオキセパン環を形成する ] 40  
で示される化合物。

O . 式 (I a) :

【化21】



で示されるイバプラジン塩酸塩の 結晶形であって、PANalytical X'Pert Proなる回折計をX'Celeratorなる検出器とともに用いて測定され、線位置（プラッグ角 $2\theta$ 、度で示される）、線高（カウントで示される）、線面積（カウント×度で示される）、半値線幅（「FWHM」、度で示される）及び面間隔d（ Åで示される）の形で示される、下記の粉末X線回折図表を特徴とする形態：

【表4】

X線番号	プラッグ角 $2\theta$ (度)	線高 (カウント)	線面積 (カウント×度)	FWHM (度)	面間隔 (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

バブラジン塩酸塩の 結晶形を活性成分として含む医薬組成物。

Q . 徐脈剤としての用途を有する医薬の製造における、O記載のイバブラジン塩酸塩の結晶形の使用。

R . 狹心症、心筋梗塞及び関連する心拍障害のような心筋虚血の様々な臨床的状況、並びに心拍障害、特に上室性心拍障害が関与する様々な病理の治療又は予防と、心不全の治療とに用途を有する医薬の製造における、O記載のイバブラジン塩酸塩の 結晶形の使用。

---

フロントページの続き(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 P 9/10

F I

A 6 1 P 9/10

テーマコード(参考)

(72)発明者 ジャン - クロード・スヴィ

フランス国、7 6 6 0 0 ル・アーヴル、アヴニュ・フォシュ 3 6

(72)発明者 ダニエル・ブリゴ

フランス国、7 6 1 9 0 サント - マリ - デ - シャン、リュ・デ・ピュプリエ 7 4

(72)発明者 ステファーヌ・オルバト

フランス国、4 5 3 8 0 ラ - シャペル - サン - メスマン、ルート・ドオルレアン 3 5

(72)発明者 マリー - ノエル・オーギュスト

フランス国、4 5 0 0 0 オルレアン、リュ・ブルー 3 ビス

(72)発明者 ジェラール・ダミアン

フランス国、4 5 1 3 0 マン - シュール - ロワール、アヴニュ・デュ・ブレノワ 3 1 ビス

F ターム(参考) 4C034 DQ03

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC32 GA15 MA01 MA04 NA14 ZA36  
ZA39 ZA40

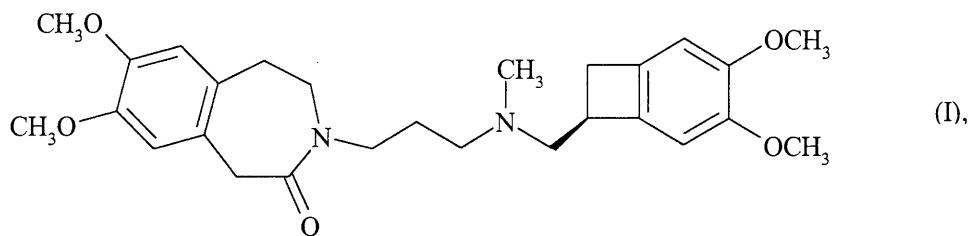
## 【外國語明細書】

## 1. Title of Invention

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF IVABRADINE  
AND ADDITION SALTS THEREOF  
WITH A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID**

## 2. Detailed Description of Invention

The present invention relates to a process for the industrial synthesis of ivabradine of formula (I) :



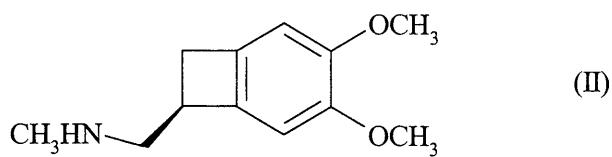
or 3-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methylamino)-propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one,

addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid and hydrates thereof.

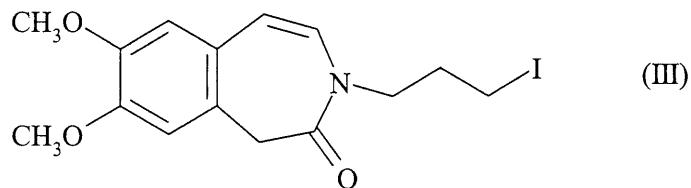
Ivabradine, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and more especially its hydrochloride, have very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially bradycardic properties, making those compounds useful in the treatment or prevention of various clinical situations of myocardial ischaemia such as angina pectoris, myocardial infarct and associated rhythm disturbances, and also of various pathologies involving rhythm disturbances, especially supraventricular rhythm disturbances, and in the treatment of heart failure.

The preparation and therapeutic use of ivabradine and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and more especially its hydrochloride, have been described in the European patent specification EP 0 534 859.

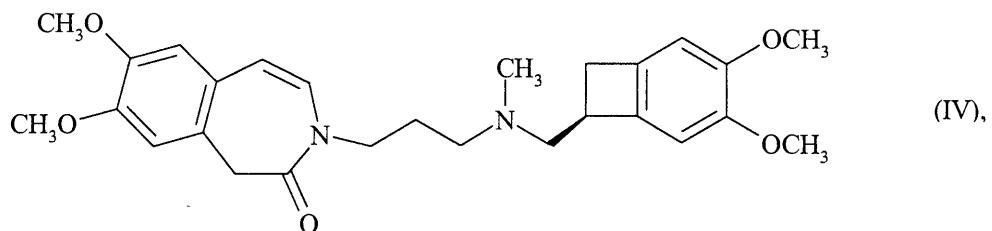
That patent specification describes the synthesis of ivabradine hydrochloride by reacting the compound of formula (II) :



with the compound of formula (III) :



to yield the compound of formula (IV) :



the catalytic hydrogenation of which results in ivabradine, which is then converted into its hydrochloride.

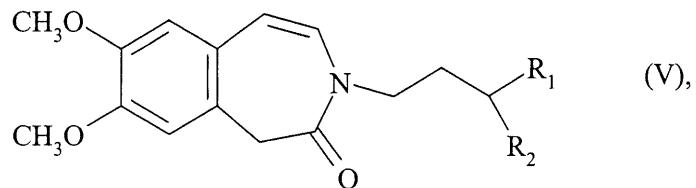
That method has the disadvantage of yielding ivabradine hydrochloride in only a very low yield - less than 17 % over the 3 steps as a whole.

In view of the pharmaceutical value of ivabradine and its salts, and more especially its hydrochloride, it has been important to be able to obtain it by an effective industrial synthesis process comprising a minimal number of steps and allowing ivabradine and its salts, and more especially its hydrochloride, to be obtained in a satisfactory yield.

The Applicant has now developed a synthesis process allowing ivabradine salts to be obtained in a single step starting from a salt of the compound of formula (II), in a very good yield.

More specifically, the present invention relates to a process for the synthesis of ivabradine of formula (I), addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof,

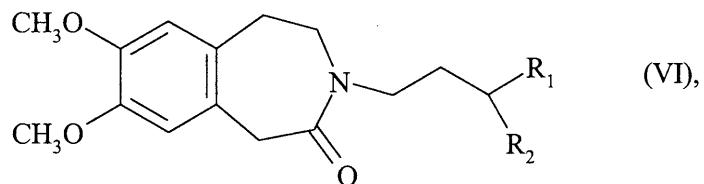
characterised in that the compound of formula (V) :



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy group or form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane ring,

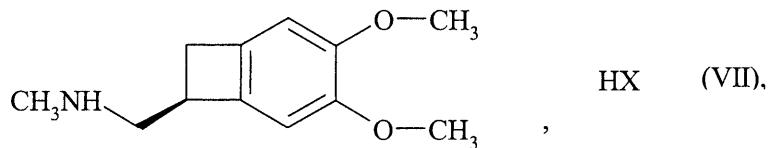
is subjected to a catalytic hydrogenation reaction,

and then the compound of formula (VI) thereby obtained :



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined hereinbefore,

is subjected to a reaction with the compound of formula (VII) :



wherein HX represents a pharmaceutically acceptable acid,

in the presence of hydrogen and a catalyst,

to yield directly, after filtering off the catalyst and isolation, the addition salt of ivabradine with the acid HX, which is optionally subjected, when it desired to obtain free ivabradine, to the action of a base.

Among the pharmaceutically acceptable acids, there may be mentioned by way of non-limiting example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, tartaric, maleic, nitric, citric, ascorbic, oxalic, methanesulphonic, benzenesulphonic and camphoric acids.

This process makes it possible for addition salts of ivabradine, and especially its hydrochloride, to be obtained directly in a single step starting from the corresponding salt of the amine of formula (II), with excellent purity and in a very good yield.

Among the catalysts which can be used in the hydrogenation reaction of the compound of formula (V), there may be mentioned, without implying any limitation, palladium, platinum, nickel, ruthenium, rhodium, and their compounds, particularly in supported form or in oxide form.

The catalyst for the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is preferably palladium-on-carbon.

The temperature of the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is preferably from 20 to 100°C, more preferably from 40 to 80°C, even more preferably from 45 to 65°C.

The hydrogen pressure during the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is preferably from 1 to 220 bars, more preferably from 1 to 100 bars, even more preferably from 1 to 30 bars.

The hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is preferably carried out in a non-acidic solvent.

Among the preferred non-acidic solvents which can be used in the hydrogenation reaction of the compound of formula (V), there may be mentioned, without implying any limitation,

acetates, alcohols, preferably ethanol, methanol or isopropanol, tetrahydrofuran, toluene, dichloromethane and xylene.

Advantageously, the intermediate compound of formula (VI) is not isolated and the crude reaction product is used as such in the reductive amination reaction.

Among the catalysts which can be used in the reductive amination reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII), there may be mentioned, without implying any limitation, palladium, platinum, nickel, ruthenium, rhodium, and their compounds, particularly in supported form or in oxide form.

The catalyst for the reductive amination reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is preferably palladium-on-carbon.

The temperature of the reductive amination reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is preferably from 30 to 120°C, more preferably from 40 to 100°C, even more preferably from 60 to 95°C.

The hydrogen pressure during the reductive amination reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is preferably from 1 to 220 bars, more preferably from 1 to 100 bars, even more preferably from 10 to 60 bars.

In the process according to the invention, the compounds of formulae (V) and (VI) that are preferably used are the compounds of formulae (Va) and (VIa), particular cases of the compounds of formulae (V) and (VI) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane ring.

The compounds of formulae (Va), a particular case of the compounds of formula (V) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane ring, and also the compounds of formula (VI), are new products which are useful as synthesis intermediates in the chemical or pharmaceutical industry, especially in the synthesis of ivabradine and addition salts thereof with a

pharmaceutically acceptable acid, and as such they form an integral part of the present invention.

A process which is preferred according to the invention is the process that uses, as synthesis intermediate, the compound of formula (VIIa), a particular case of the compounds of formula (VII) wherein HX represents hydrochloric acid, thereby yielding ivabradine hydrochloride of formula (Ia).

In that case, the process according to the present invention yields ivabradine hydrochloride in a crystalline form - the  $\alpha$  form - which is well defined and perfectly reproducible and which especially has valuable characteristics in terms of filtration, drying, stability and ease of formulation.

That  $\alpha$  crystalline form is new and constitutes another aspect of the present invention.

The  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride is characterised by the following powder X-ray diffraction diagram measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of ray position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), ray height (expressed in counts), ray area (expressed in counts x degrees), ray width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å) :

<b>Ray no.</b>	<b>Angle 2 theta (degrees)</b>	<b>Height (counts)</b>	<b>Area (counts x degrees)</b>	<b>FWHM (degrees)</b>	<b>Interplanar distance (Å)</b>
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride together with one or more appropriate, inert and non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those that are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations and drinkable suspensions.

The useful dosage can be varied according to the nature and severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 1 to 500 mg per day in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention.

The X-ray powder diffraction spectrum was measured under the following experimental conditions :

- PANalytical X'Pert Pro diffractometer, X'Celerator detector,
- voltage 45 kV, intensity 40 mA,
- mounting  $\theta$ - $\theta$ ,
- K $\beta$  (Ni) filter,
- incident-beam and diffracted-beam Soller slit : 0.04 rad,
- fixed angle of divergence slits : 1/8°,
- mask : 10 mm,
- antiscatter slit : 1/4°,
- measurement mode : continuous from 3° to 30°, in increments of 0.017°,
- measurement time per step : 19.7 s,
- total time : 4 min 32 s,
- measurement speed : 0.108°/s,
- measurement temperature : ambient.

**EXAMPLE 1 : Alpha crystalline form of 3-{3-[{(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one hydrochloride**

Load 5.5 kg of 3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one, 27.5 litres of ethanol and 550 g of palladium-on-carbon into an autoclave.

Purge with nitrogen and then with hydrogen, heat to 55°C and then hydrogenate at that temperature under a pressure of 5 bars until the theoretical amount of hydrogen has been absorbed.

Then return to ambient temperature and release the autoclave pressure.

Then add 4 kg of (7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl-N-methylmethanamine hydrochloride, 11 litres of ethanol, 5.5 litres of water and 1 kg of palladium-on-carbon.

Purge with nitrogen and then with hydrogen, heat at 85°C and then hydrogenate at that temperature under a pressure of 30 bars until the theoretical amount of hydrogen has been absorbed.

Then return to ambient temperature and purge the autoclave; then filter the reaction mixture, distil off the solvents and then isolate the ivabradine hydrochloride by crystallisation from a toluene/1-methyl-2-pyrrolidinone mixture.

Ivabradine hydrochloride is thereby obtained in a yield of 85 % and with a chemical purity greater than 99 %.

*X-ray powder diffraction diagram :*

The X-ray powder diffraction profile (diffraction angles ) of the  $\alpha$  form of ivabradine hydrochloride is given by the significant rays collated in the following table :

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance ( $\text{\AA}$ )
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

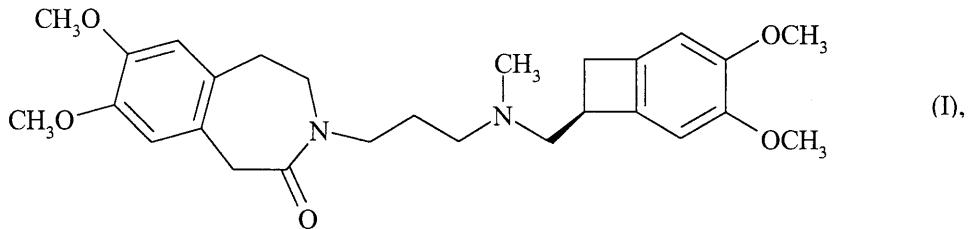
**EXAMPLE 2 : Pharmaceutical composition**

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 5 mg of ivabradine base :

Compound of Example 1 .....	5.39 g
Corn starch.....	20 g
Anhydrous colloidal silica.....	0.2 g
Mannitol .....	63.91 g
PVP .....	10 g
Magnesium stearate .....	0.5 g

The present invention includes the following embodiment :

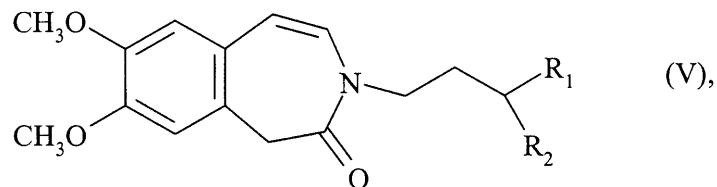
A. Process for the synthesis of ivabradine of formula (I) :



or 3-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl](methyl)amino]-propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one,

addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof,

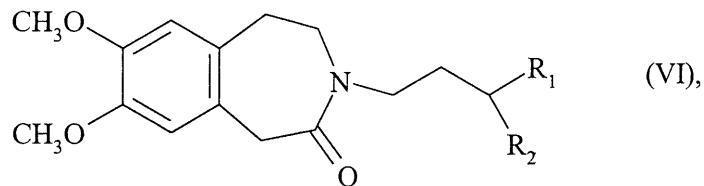
characterised in that the compound of formula (V) :



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy group or form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane ring,

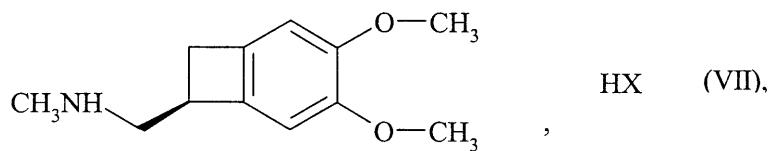
is subjected to a catalytic hydrogenation reaction,

and then the compound of formula (VI) thereby obtained :



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined hereinbefore,

is subjected to a reaction with the compound of formula (VII) :



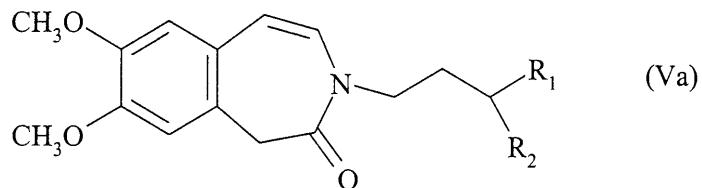
wherein HX represents a pharmaceutically acceptable acid,

in the presence of hydrogen and a catalyst,

to yield directly, after filtering off the catalyst and isolation, the addition salt of ivabradine with the acid HX, which is optionally subjected, when it desired to obtain free ivabradine, to the action of a base.

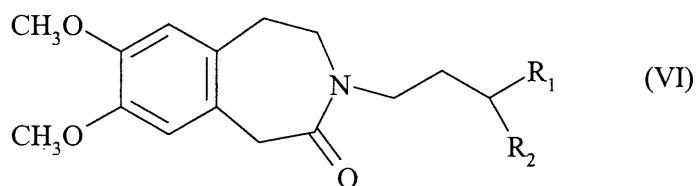
- B. Synthesis process according to the above B, wherein the catalyst for the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is palladium-on-carbon.
- C. Synthesis process according to either the above A or the above B, wherein the hydrogen pressure during the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is from 1 to 220 bars.
- D. Synthesis process according to any one of the above A to C, wherein the temperature of the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is from 20 to 100°C.

- E. Synthesis process according to the above D, wherein the temperature of the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is from 40 to 80°C.
- F. Synthesis process according to any one of the above A to E, wherein the intermediate compound of formula (VI) is not isolated.
- G. Synthesis process according to any one of the above A to F, wherein the catalyst for the reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is palladium-on-carbon.
- H. Synthesis process according to any one of the above A to G, wherein the hydrogen pressure during the reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is from 1 to 220 bars.
- I. Synthesis process according to any one of the above A to H, wherein the temperature of the reaction between the compounds of formulae (VI) and (VII) is from 30 to 120°C.
- J. Synthesis process according to the above I, wherein the temperature of the reaction between the compounds of formulae (VI) and (VII) is from 40 to 100°C.
- K. Synthesis process according to any one of the above A to J, which uses compounds of formulae (Va) and (VIa), particular cases of the compounds of formulae (V) and (VI) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or dioxepane ring.
- L. Synthesis process according to any one of the above A to K, which uses the intermediate of formula (VIIa), a particular case of the compounds of formula (VII) wherein HX represents hydrochloric acid, thereby yielding ivabradine hydrochloride.
- M. Compound of formula (Va) :



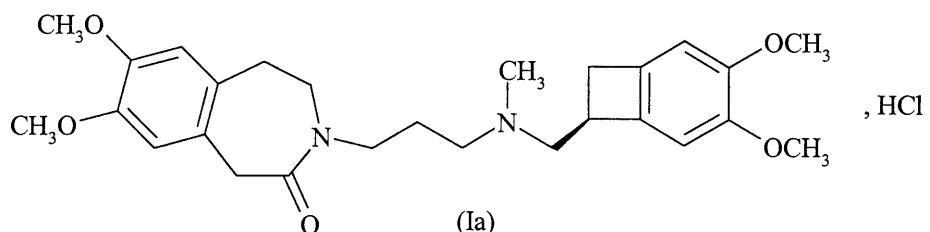
wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or dioxepane ring.

N. Compound of formula (VI) :



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy group or form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or dioxepane ring.

O. α crystalline form of ivabradine hydrochloride of formula (Ia) :



characterised by the following powder X-ray diffraction diagram measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of ray position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), ray height (expressed in counts), ray area (expressed in counts x degrees), ray width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å):

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

P. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride according to the above O, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert and non-toxic carriers.

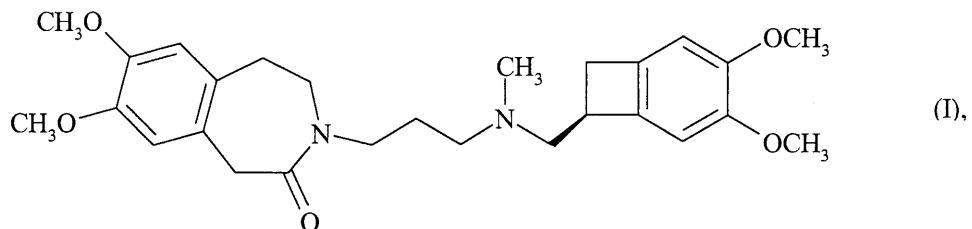
Q. Use of the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride according to the above O in the manufacture of medicaments which are of use as bradycardics.

R. Use of the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride according to the above O in the manufacture of medicaments which are of use in the treatment or prevention of various clinical situations of myocardial ischaemia such as angina pectoris, myocardial

infarct and associated rhythm disturbances, and also of various pathologies involving rhythm disturbances, especially supraventricular rhythm disturbances, and in the treatment of heart failure.

### 1. Claims

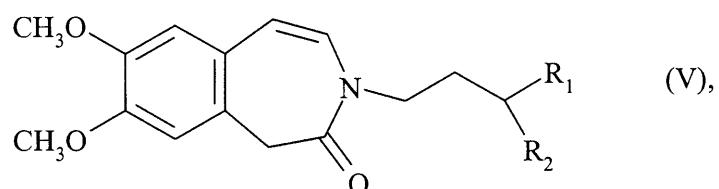
#### 1. Process for the synthesis of ivabradine of formula (I) :



or 3-{[(7S)-3,4-dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl](methyl)amino]-propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one,

addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof,

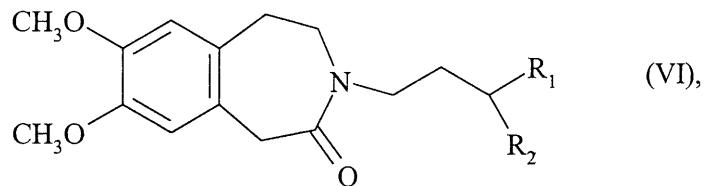
characterised in that the compound of formula (V) :



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy group or form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or 1,3-dioxepane ring,

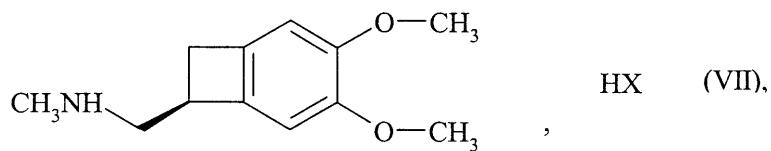
is subjected to a catalytic hydrogenation reaction,

and then the compound of formula (VI) thereby obtained :



wherein  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  are as defined hereinbefore,

is subjected to a reaction with the compound of formula (VII) :



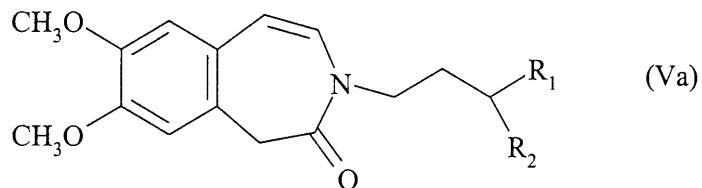
wherein HX represents a pharmaceutically acceptable acid,

in the presence of hydrogen and a catalyst,

to yield directly, after filtering off the catalyst and isolation, the addition salt of ivabradine with the acid HX, which is optionally subjected, when it desired to obtain free ivabradine, to the action of a base.

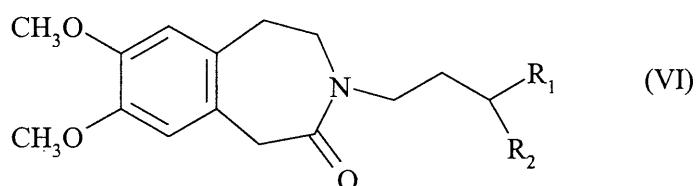
2. Synthesis process according to claim 1, wherein the catalyst for the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is palladium-on-carbon.
3. Synthesis process according to either claim 1 or claim 2, wherein the hydrogen pressure during the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is from 1 to 220 bars.
4. Synthesis process according to any one of claims 1 to 3, wherein the temperature of the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is from 20 to 100°C.

5. Synthesis process according to claim 4, wherein the temperature of the hydrogenation reaction of the compound of formula (V) is from 40 to 80°C.
6. Synthesis process according to any one of claims 1 to 5, wherein the intermediate compound of formula (VI) is not isolated.
7. Synthesis process according to any one of claims 1 to 6, wherein the catalyst for the reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is palladium-on-carbon.
8. Synthesis process according to any one of claims 1 to 7, wherein the hydrogen pressure during the reaction between the compound of formula (VI) and the compound of formula (VII) is from 1 to 220 bars.
9. Synthesis process according to any one of claims 1 to 8, wherein the temperature of the reaction between the compounds of formulae (VI) and (VII) is from 30 to 120°C.
10. Synthesis process according to claim 9, wherein the temperature of the reaction between the compounds of formulae (VI) and (VII) is from 40 to 100°C.
11. Synthesis process according to any one of claims 1 to 10, which uses compounds of formulae (Va) and (VIa), particular cases of the compounds of formulae (V) and (VI) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or dioxepane ring.
12. Synthesis process according to any one of claims 1 to 11, which uses the intermediate of formula (VIIa), a particular case of the compounds of formula (VII) wherein HX represents hydrochloric acid, thereby yielding ivabradine hydrochloride.
13. Compound of formula (Va) :



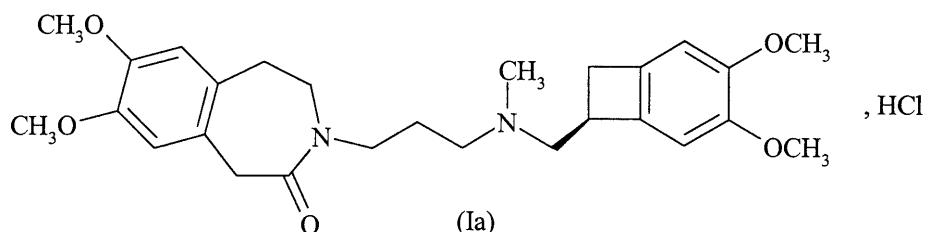
wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or dioxepane ring.

**14. Compound of formula (VI) :**



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different, each represent a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy group or form, together with the carbon atom carrying them, a 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane or dioxepane ring.

**15. α crystalline form of ivabradine hydrochloride of formula (Ia) :**



characterised by the following powder X-ray diffraction diagram measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of ray position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), ray height (expressed in counts), ray area (expressed in counts x degrees), ray width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å):

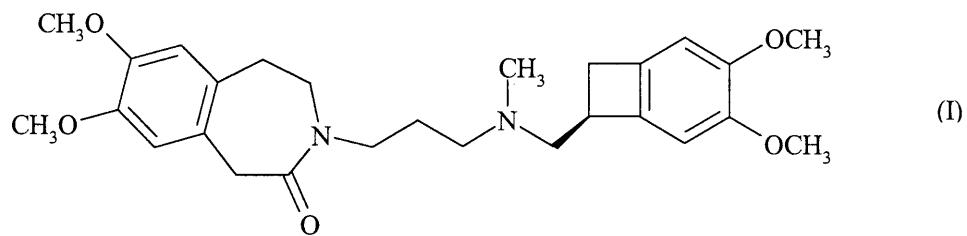
Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

16. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride according to claim 15, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert and non-toxic carriers.
17. Use of the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride according to claim 15 in the manufacture of medicaments which are of use as bradycardics.
18. Use of the  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride according to claim 15 in the manufacture of medicaments which are of use in the treatment or prevention of various clinical situations of myocardial ischaemia such as angina pectoris, myocardial

infarct and associated rhythm disturbances, and also of various pathologies involving rhythm disturbances, especially supraventricular rhythm disturbances, and in the treatment of heart failure.

### 1. Abstract

The present invention relates to a process for the synthesis of ivabradine of formula (I) :



addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof,  $\alpha$  crystalline form of ivabradine hydrochloride and medicaments containing the same.

### 2. Representative Drawing

None