

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 35597 B1

(51) Cl. internationale :
C07B 39/00

(43) Date de publication :
01.11.2014

(21) N° Dépôt :
36298

(22) Date de Dépôt :
03.10.2013

(30) Données de Priorité :
12.10.2012 FR 12/59745

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35, rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex (FR)

(72) Inventeur(s) :
CARRANZA Maria Del Pilar ; GARCIA ARANDA Maria Isabel ; GONZALEZ José Lorenzo ; SANCHEZ Frédéric

(54) Titre : **NOUVEAU PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DU 3-(2-BROMO-4,5-DIMETHOXYPHÉZYL) PROPANENITRILE ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A U ACIDE PHARMACEUTIQUEMEBNT ACCEPTABLE**

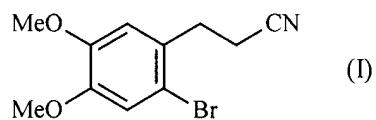
(57) Abrégé : Procédé de synthèse du composé de formule (I): schéma Application à la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

ABREGE

NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU 3-(2-BROMO-4,5-DIMETHOXYPHENYL)PROPANENITRILE, ET APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE

5

Procédé de synthèse du composé de formule (I) :



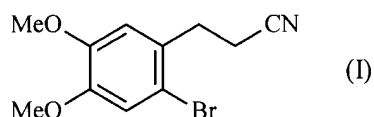
Application à la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates.

01 NOV 2014

35597

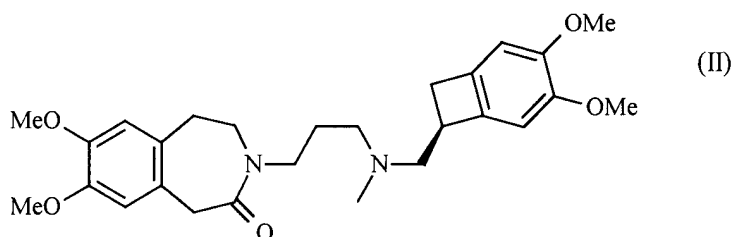
- 1 -

La présente invention concerne un procédé de synthèse du (3-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)propanenitrile de formule (I) :



5 et son application à la synthèse de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse de l'ivabradine de formule (II) :



10 ou 3-{3-[{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one,

15 qui peut être transformée en un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique et en un de leurs hydrates.

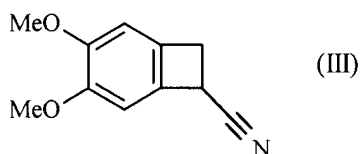
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques

d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

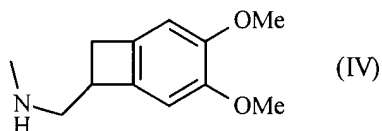
5 Le sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de l'ivabradine peut être préparé à partir d'un acide choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique.

10 La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrites dans le brevet européen EP 0 534 859.

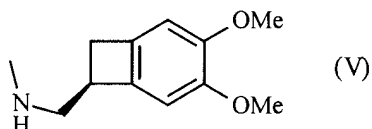
Ce brevet décrit la préparation de l'ivabradine à partir du 3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carbonitrile de formule (III) :



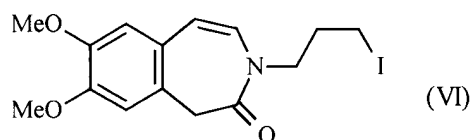
15 qui est transformé en composé de formule (IV) :



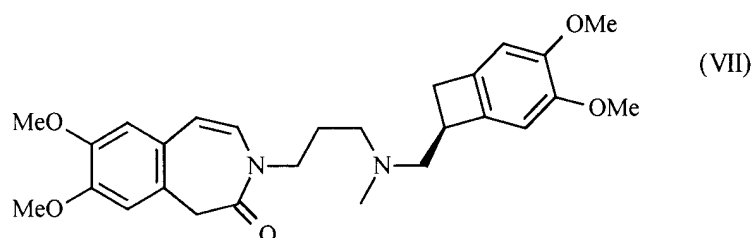
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (V) :



qui est mis en réaction avec le composé de formule (VI) :



pour conduire au composé de formule (VII) :



- 5 dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

La préparation du composé de formule (III) à partir du composé de formule (I) est décrite dans *Tetrahedron* **1973**, 29, pp 73-76.

- 10 Ce même document décrit également une voie de synthèse du composé de formule (I) à partir du 2-bromo-4,5-diméthoxybenzaldéhyde en trois étapes avec un rendement global de 65%.

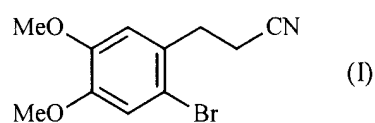
La préparation du composé de formule (I) par une réaction de bromation du 3-(3,4-diméthoxyphényl)propanenitrile en présence de dibrome dans l'acide acétique est décrite dans *J. Org. Chem* **1972**, vol. 37, n°21, pp 3374-3376 avec un rendement de 48%.

- 15 Plus récemment, Zhao et al. ont décrit une synthèse du composé de formule (I) à partir du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde en trois étapes avec 51% de rendement global (CN101 407 474 A et *J. Chem. Res.* **2009**, 7, pp 420-422).

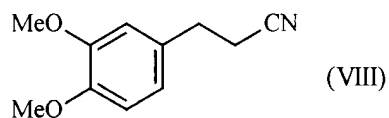
Le composé de formule (I) est un intermédiaire clé dans la synthèse de l'ivabradine.

Compte-tenu de l'intérêt industriel de l'ivabradine et de ses sels, il était impératif de trouver un procédé performant permettant d'accéder au (3-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)propanenitrile de formule (I) avec un excellent rendement.

5 La présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) :



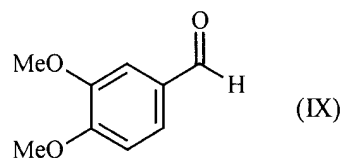
est soumis à l'action du *N*-bromosuccinimide en présence d'un solvant organique pour
10 conduire au composé de formule (I).

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I), on peut citer à titre non limitatif le *N,N*-diméthylformamide, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, l'acide acétique, le méthanol, le dichlorométhane et le toluène.

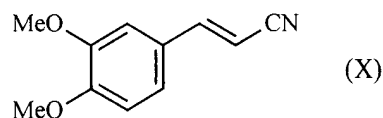
15 Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est le *N,N*-diméthylformamide.

La transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est conduite à une température préférentiellement comprise entre -10°C et 30°C.

La présente invention concerne également un procédé de synthèse du composé de formule (I) à partir du composé de formule (VIII), caractérisé en ce que ledit composé de formule (VIII) est préparé à partir du composé de formule (IX) :

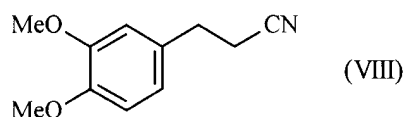


5 qui est transformé en composé de formule (X) :



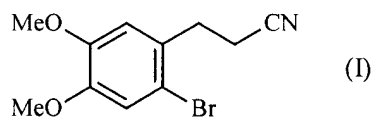
en présence d'un ylure de phosphore et d'une base dans un solvant organique,

lequel est transformé en composé de formule (VIII) :



10 par une réaction de réduction en présence d'un agent donneur d'hydrure dans un solvant organique ou un mélange de solvants organiques,

lequel est transformé en produit de formule (I) :



selon le procédé décrit plus haut.

Parmi les ylures de phosphore pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X), on peut citer à titre non limitatif le diéthylcyanométhylphosphonate et le (triphénylphosphoranylidène)acétonitrile.

5 L'ylure de phosphore préférentiellement utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le diéthylcyanométhylphosphonate.

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X), on peut citer à titre non limitatif le *tert*-butylate de potassium, l'hydrure de sodium, la triéthylamine et l'hydrogénocarbonate de potassium.

10 La base préférentiellement utilisée pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le *tert*-butylate de potassium.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane, l'acétonitrile et le toluène.

15 Le solvant organique préférentiellement utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le tétrahydrofurane.

La transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est préférentiellement conduite à une température comprise entre -5°C et 120°C.

20 Parmi les agents donneurs d'hydrure pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII), on peut citer à titre non limitatif le tétraborohydrure de sodium, le formiate d'ammonium en présence de Pd/C et l'acide formique en présence de Pd(OAc)₂.

L'agent donneur d'hydrure préférentiellement utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est le tétraborohydrure de sodium.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII), on peut citer à titre non limitatif les solvants alcooliques, tels que le méthanol et l'éthanol, le tétrahydrofurane.

5 Un mélange de solvants organiques peut également être utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII), préférentiellement le mélange pyridine/méthanol.

La transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 25°C et 110°C.

10 La présente invention concerne également un procédé de synthèse de l'ivabradine à partir du composé de formule (I) préparé selon le procédé de l'invention et transformé en composé de formule (III) en suivant l'enseignement de l'art antérieur (*Tetrahedron* **1973**, 29, pp 73-76) par une réaction de cyclisation intramoléculaire en milieu basique ; ledit composé de formule (III) étant ensuite transformé en ivabradine selon le procédé décrit dans EP 0 534 859.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les points de fusion ont été mesurés avec BÜCHI Melting Point B-545 (Volt. 230VAC, Freq. 50/60 Hz, Power max. 220W).

Liste des abréviations utilisées

DMF : *N,N*-diméthylformamide

20 HPLC : High Performance Liquid Chromatography

NBS : *N*-bromosuccinimide

P.F. : point de fusion

THF : tétrahydrofurane

Préparation A : (2E)-3-(3,4-diméthoxyphényl)prop-2-ènenitrile

7 g de 3,4-diméthoxybenzaldéhyde (42,1 mmoles) sont dissous dans 84 mL de THF et la solution est refroidie à 0°C. 8,2 g de diéthylcyanométhylphosphonate (7,5 mL, 46,3 mmoles, 1,1 éq.) puis ensuite 5,2 g de *tert*-butoxyde de potassium (46,3 mmoles, 1,1 éq.)
5 sont ajoutés petit à petit. Le mélange est agité une heure à 0°C puis pendant une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 175 mL d'eau et extrait deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 7,69 g de produit du titre sous forme d'un solide beige.

10 Rendement = 96,5%

P.F. = 93-98°C

Préparation B : 3-(3,4-diméthoxyphényl)propanenitrile

A une solution de 1 g (5,3 mmoles) de (2E)-3-(3,4-diméthoxyphényl)prop-2-ènenitrile dans 9,3 mL de pyridine et 2,8 mL de méthanol est ajouté petit à petit 0,24 g de NaBH₄
15 (6,3 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux (100°C) pendant 9 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est additionné à une solution de 9 mL d'acide chlorhydrique à 37% dans 24 g de glace. La solution est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 0,82 g d'une huile brun rouge qui cristallise.

20 Rendement = 82%

P.F. = 45-48°C

Exemple 1 : 3-(2-bromo-4,5-diméthoxyphényl)propanenitrile

Une solution de 1 g (5,3 mmoles) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)propanenitrile dans 42 mL de DMF est refroidie à 0°C. A cette solution est ajouté petit à petit 0,93 g de NBS (5,2
25 mmoles, 1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et agité pendant deux heures. Il est ensuite hydrolysé par 170 mL d'eau et extrait avec 2 fois 130 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées d'abord avec une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₅ puis avec

de l'eau. Après évaporation du solvant sous pression réduite, 1,29 g d'une huile incolore cristallisant sous forme de solide blanc sont obtenus.

Rendement = 98%

Pureté (HPLC) : 96,8%

5 P.F. = 78-80°C

Exemple 2 : 3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carbonitrile

D'après *Tetrahedron* 1973, 29, pp 73-76

A une solution de NaNH₂, préparée à partir de 200 mL de NH₃ liquide et d'1 g de Na (catalyseur FeCl₃), sont ajoutés par portions 5,4 g de 3-(2-bromo-4,5-
10 diméthoxyphényl)propanenitrile et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Après évaporation de l'excès de NH₃, 2 g de NH₄Cl et 200 mL d'eau sont ajoutés par portions. Les cristaux gris formés sont collectés et recristallisés dans l'éthanol pour conduire à 2,38 g du produit attendu

Rendement = 74%

15 P.F. = 84-85°C

Exemple 3 : 3,4-diméthoxy-N-méthylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-amine

D'après EP 0 534 859

Stade 1 : chlorhydrate de 3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-amine

On ajoute goutte à goutte et sous agitation à température ambiante, 312 mL d'une solution
20 molaire de borane complexé avec du THF à une solution de 25 g de 3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carbonitrile dans 250 mL de THF. On laisse en contact pendant 12 heures, puis on ajoute 200 mL d'éthanol et on agite 1 heure. On ajoute, goutte à goutte, 100 mL d'éther chlorhydrique 3,3N. On obtient 27,7 g du produit attendu.

Rendement = 90%

25 P.F. = 205°C

Stade 2 : (3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)carbamate d'éthyle

On coule 1,5 mL de chloroformiate d'éthyle sur une suspension de 3,4 g du composé obtenu au stade 1 de 4,5 mL de triéthylamine et de 50 mL de dichlorométhane. On laisse une nuit sous agitation à température ambiante puis on lave à l'eau et à l'acide chlorhydrique 1N. On sèche et on évapore à sec le solvant. On obtient 3,2 g d'une huile correspondant au produit attendu.

Rendement = 80%

Stade 3 : 3,4-diméthoxy-*N*-méthylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-amine

On ajoute 3,2 g du composé obtenu au stade 2 en solution dans 30 mL de THF à une suspension de 0,9 g de LiAlH₄ dans 20 mL de THF. On porte au reflux 1 heure 30 minutes puis on hydrolyse par 0,6 ml d'eau et 0,5 mL de soude à 20%, et enfin par 2,3 mL d'eau. Les sels minéraux sont ensuite filtrés, rincés au THF puis le filtrat obtenu est évaporé à sec. On obtient 2,3 g du composé attendu.

Rendement = 92%

Exemple 4 : (7*S*)-3,4-diméthoxy-*N*-méthylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-amine

D'après EP 0 534 859

On fait réagir l'amine obtenu à l'exemple 3 avec une quantité équimolaire de l'acide (d) camphosulfonique dans l'éthanol. Après évaporation sous vide du solvant, le sel est recristallisé une première fois dans l'acétate d'éthyle puis dans l'acétonitrile jusqu'à l'obtention de l'énantiomère cible avec une pureté optique supérieure à 99% (évaluation par HPLC sur colonne Chiralcel[®] OD).

Exemple 5 : 3-{3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-

yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

D'après EP 0 534 859

La solution de sel de (d) camphosulfonate obtenu à l'exemple 4 dans l'acétate d'éthyle est amenée à pH basique à l'aide d'hydroxyde de sodium puis la phase organique est séparée, lavée, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée.

On porte ensuite au reflux pendant 18 heures un mélange composé de 5,6 g de carbonate de potassium, 2,2 g de l'amine ci-dessus dans 100 mL d'acétone et de 4g de 3-(3-iodopropyl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one.

On évapore le solvant sous vide, on reprend le résidu à l'acétate d'éthyle, puis on extrait à l'acide chlorhydrique 3N.

On amène la phase aqueuse décantée à pH basique à l'aide d'hydroxyde de sodium, puis on l'extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage à neutralité et séchage sur MgSO_4 , on évapore sous vide pour obtenir 4,5 g d'une huile qui est purifiée sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10).

Rendement = 64%

Exemple 6 : 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-

yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

D'après EP 0 534 859

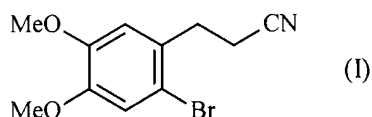
5 g du composé obtenu à l'exemple 5 dans 50 mL d'acide acétique glacial sont hydrogénés dans un appareil de Parr, sous une pression de 4,9 bar d'hydrogène à température ambiante pendant 24 heures, en présence d'1 g d'hydroxyde de palladium à 10%. On filtre le catalyseur, on évapore le solvant, puis on reprend le résidu sec à l'eau et à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, on concentre sous vide puis le résidu est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (95/5). Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2g du composé attendu.

Rendement = 40%

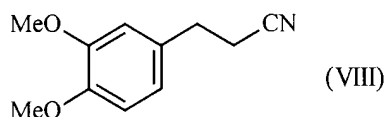
P.F. = 101-103°C

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) :

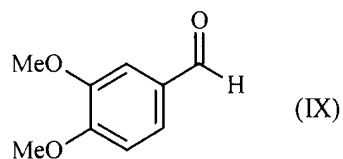


5

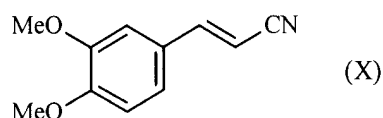
est soumis à l'action du *N*-bromosuccinimide en présence d'un solvant organique pour conduire au composé de formule (I).

- 10
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est choisi parmi le *N,N*-diméthylformamide, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, l'acide acétique, le méthanol, le dichlorométhane et le toluène.
- 15
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est le *N,N*-diméthylformamide.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est conduite à une température comprise entre -10°C et 30°C.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est préparé à partir du composé de formule (IX) :

- 13 -

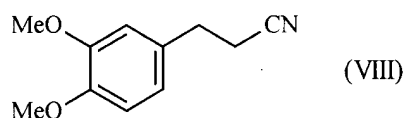


qui est transformé en composé de formule (X) :



en présence d'un ylure de phosphore et d'une base dans un solvant organique,

5 lequel est transformé en composé de formule (VIII) :



par une réaction de réduction en présence d'un agent donneur d'hydrure dans un solvant organique ou un mélange de solvants organiques.

- 10 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'ylure de phosphore utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le diéthylcyanométhylphosphonate ou le (triphénylphosphoranylidène)acétonitrile.
- 15 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'ylure de phosphore utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le diéthylcyanométhylphosphonate .
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de

formule (X) est choisie parmi le *tert*-butylate de potassium, l'hydruire de sodium, la triéthylamine et l'hydrogénocarbonate de potassium.

- 5 **9.** Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le *tert*-butylate de potassium.
- 10.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est choisi parmi le tétrahydrofurane, l'acétonitrile et le toluène.
- 10 **11.** Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est le tétrahydrofurane.
- 12.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (X) est conduite à
15 une température comprise entre -5°C et 120°C.
- 13.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, caractérisé en ce que l'agent donneur d'hydruire utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est choisi parmi le tétraborohydruire de sodium, le formate d'ammonium en présence de Pd/C et l'acide formique en présence
20 de Pd(OAc)₂.
- 14.** Procédé de synthèse selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'agent donneur d'hydruire utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est le tétraborohydruire de sodium.
- 15.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 14, caractérisé en ce que le
25 solvant organique utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X)

en composé de formule (VIII) est choisi parmi le méthanol, l'éthanol, le tétrahydrofurane ou le mélange pyridine/méthanol.

- 5 **16.** Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour effectuer la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est le mélange pyridine/méthanol.
- 17.** Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 16, caractérisé en ce que la transformation du composé de formule (X) en composé de formule (VIII) est conduite à une température comprise entre 25°C et 110°C.
- 10 **18.** Procédé de synthèse de l'ivabradine, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de ses hydrates, caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est transformé en intermédiaire de formule (I) suivant le procédé de la revendication 1, puis l'intermédiaire de formule (I) est transformé en ivabradine, qui peut être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les
15 acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.