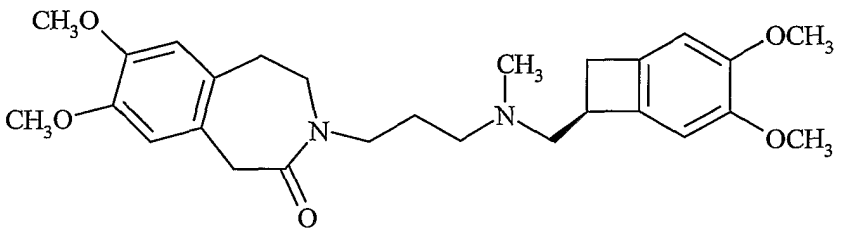
NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



(I)

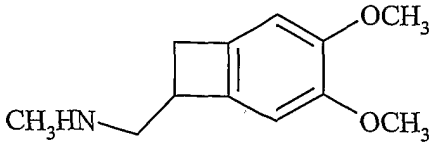
ou 3-{3-[{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino] propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one,

de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses 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.

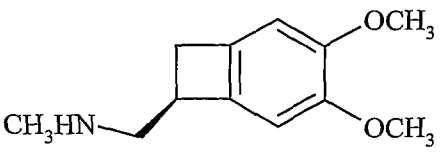
La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



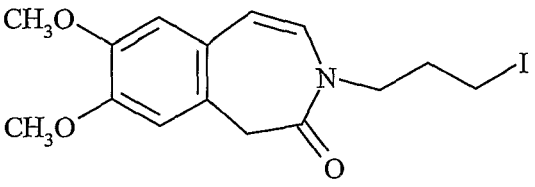
(II)

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



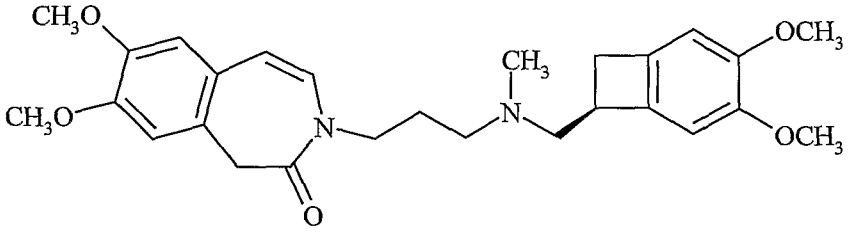
(III)

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



(IV)

pour conduire au composé de formule (V) :



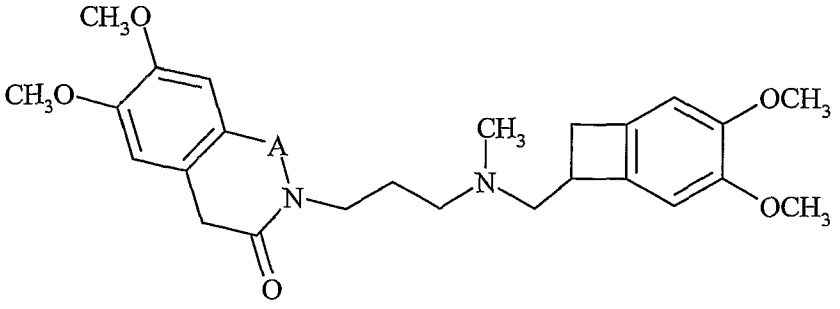
(V)

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

L'inconvénient de cette voie de synthèse est de ne conduire à l'ivabradine qu'avec un rendement de 1%.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, conduisant à l'ivabradine avec un bon rendement.

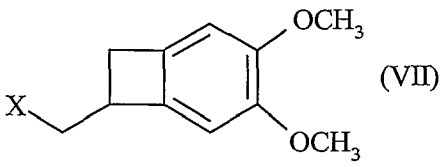
La présente invention concerne un procédé de synthèse du composé de formule (VI), dans sa forme racémique ou optiquement active :



(VI)

dans laquelle A représente H_2C-CH_2 ou HC=CH,

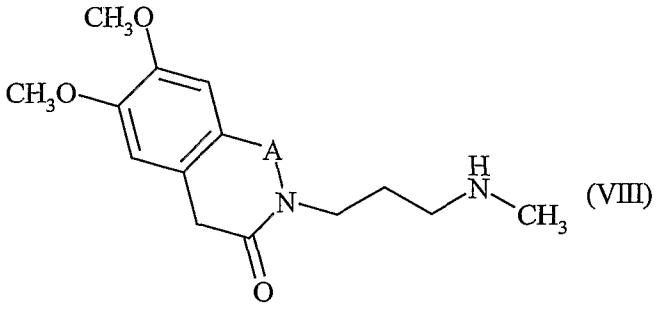
caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VII), sous forme racémique ou optiquement active :



(VII)

dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement mésylate ou un groupement tosylate,

à une réaction d'alkylation par le composé de formule (VIII) :



(VIII)

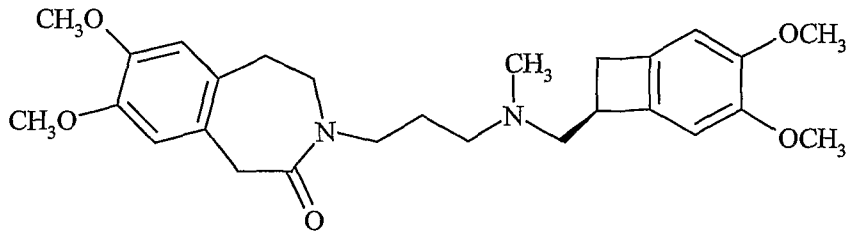
dans laquelle A est tel que défini précédemment,

en présence d'une base,

dans un solvant organique.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le composé de formule (VII) est sous forme optiquement active, et plus particulièrement de configuration (*S*).

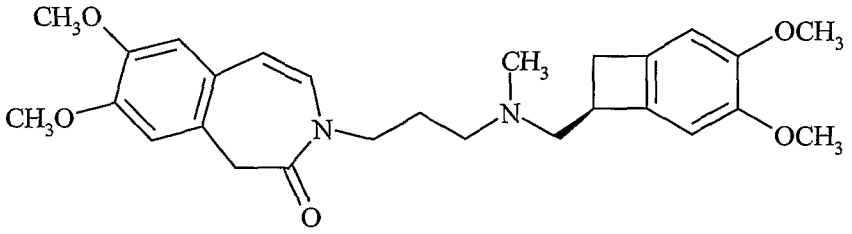
Dans le cas où A représente H_2C-CH_2, le produit de l'alkylation du composé de formule (VII) de configuration (*S*) par le composé de formule (VIII) est l'ivabradine de formule (I) :



(I)

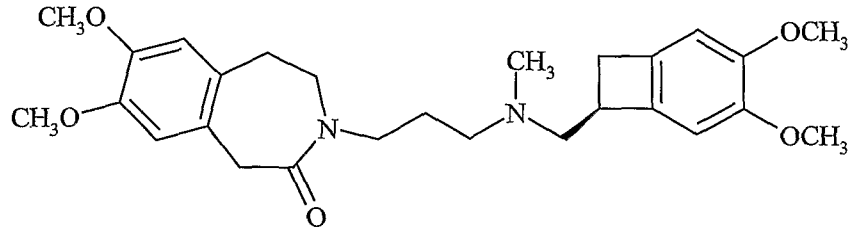
qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,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

Dans le cas où A représente HC=CH, le produit de l'alkylation du composé de formule (VII) de configuration (*S*) par le composé de formule (VIII) est le composé de formule (V) :



(V)

dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine de formule (I) :

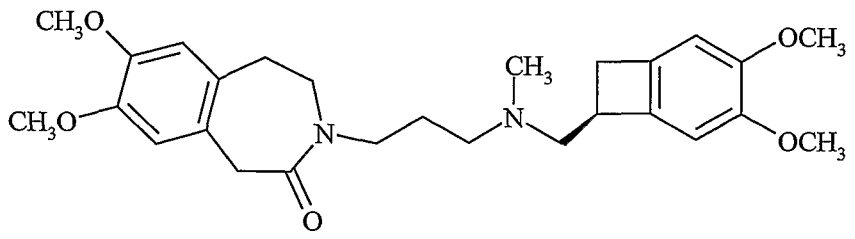


(I)

qui peut éventuellement être transformée en 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 ses hydrates.

Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, le composé de formule (VII) est sous forme racémique. La réaction d'alkylation du composé de formule (VII) racémique par le composé de formule (VIII) est alors suivie d'une étape de résolution optique du composé de formule (VI) obtenu.

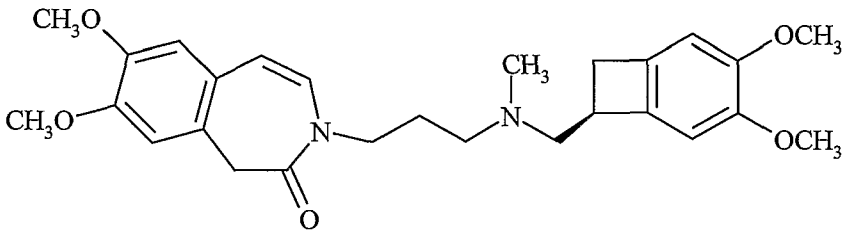
Dans le cas où A représente H_2C-CH_2, le produit obtenu après l'étape de résolution optique du composé de formule (VI) est l'ivabradine de formule (I) :



(I)

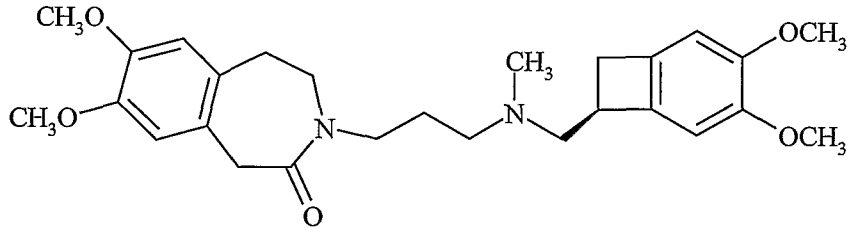
qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,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

Dans le cas où A représente HC=CH, le produit obtenu après l'étape de résolution optique du composé de formule (VI) est le composé de formule (V) :



(V)

dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine de formule (I) :



(I)

qui peut éventuellement être transformée en 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 ses hydrates.

Parmi les bases pouvant être utilisées pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII), on peut citer à titre non limitatif le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de césium, l'hydrogénocarbonate de potassium et l'hydrogénocarbonate de sodium.

La base préférentiellement utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est le carbonate de potassium.

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII), on peut citer à titre non limitatif l'acétonitrile, l'acétone ou la butan-2-one.

Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est l'acétonitrile.

Les composés de formule (VIIa) dans leur forme racémique ou optiquement active, cas particuliers des composés de formule (VII) pour lesquels X représente un atome d'halogène ou un groupement mésylate, sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de ses hydrates, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Liste des abréviations utilisées :
DMF : *N,N*-diméthylformamide
IR : infrarouge

Les points de fusion (PF) ont été mesurés au banc Köfler.

EXEMPLE 1 : 7,8-Diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

Solubiliser 50 g (0,18 mole) de 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-1,2,4,5-tétrahydro-benzo[d]azépin-3-yl)-propionaldéhyde dans 625 mL de méthanol. Refroidir cette solution à 0°C. Puis ajouter 62,5 mL (0,81 mole ; 4,5 équivalents) d'une solution aqueuse à 40 % de méthylamine. Agiter une heure à 0°C, puis ajouter 7,5 g (0,2 mole ; 1,1 équivalent) de $NaBH_4$. Agiter 30 minutes à

0°C puis agiter 12 heures à température ambiante. Evaporer le méthanol. Le résidu est repris par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 N), lavé à l'acétate d'éthyle puis la phase aqueuse est amenée à pH = 8 par ajout de soude à 20% et extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée à sec pour obtenir 52 g d'une huile.

Cette huile est purifiée par flash-chromatographie sur 1,5 kg de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 80/20/2). On obtient 42 g de produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Rendement = 80%

PF = 68-70°C

EXEMPLE 2 : 7,8-Diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3-dihydro-*2H*-3-benzazépin-2-one

Stade 1 : [3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-*3H*-3-benzazépin-3-yl)propyl]méthyl carbamate de *tert*-butyle

Mettre en suspension 1,7 g (7,8 mmoles) de 7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-*2H*-3-benzazépin-2-one dans 35 mL de DMF puis ajouter 374 mg (9,35 mmoles, 1,2 équivalent) d'hydrure de sodium (suspension à 60% dans l'huile). On obtient une solution jaune pâle limpide que l'on agite une heure à 25°C. Puis on ajoute goutte à goutte 1,94 g (9,35 mmoles, 1,2 équivalent) de (3-chloropropyl) methylcarbamate de *tert*-butyle en solution dans 10 mL de DMF. On chauffe à 50°C pendant une nuit puis on évapore à sec le solvant. Le résidu est repris à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 4,2 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 200g de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle : 80/20). On obtient alors 2,3 g de produit du titre sous forme d'huile incolore.

Rendement = 77%

IR (pur) : ν= 1685, 1659, 1155, 1102, 872, 770 cm^{-1}.

Stade 2 : 7,8-diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3-dihydro-*2H*-3-benzazépin-2-one

Solubiliser dans 30 mL d'éthanol 1,9 g (4,86 mmoles) de produit obtenu au stade 1 et ajouter à cette solution 7 mL (24,3 mmoles, 5 équivalents) d' éthanol chlorhydrique (3,5 N). Chauffer

une nuit à 60°C et évaporer à sec le milieu réactionnel. Le résidu obtenu est repris à l'eau, la phase aqueuse est ensuite amenée à pH=8 par addition de soude à 20% et extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 1,1g de produit du titre sous forme d'une huile incolore.

Rendement = 78%

IR (pur) : ν= 3400, 1651, 1610, 1510, 856, 710 cm^{-1}.

EXEMPLE 3 : (*R,S*)-7-(iodométhyl)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène

Ajouter dans l'ordre sur 60 mL de dichlorométhane : 4,8 g de $P(Ph)_3$ (18,5 mmoles ; 1,2 équivalents), 1,2 g d'imidazole (18,5 mmoles ; 1,2 équivalents), attendre l'obtention d'une solution limpide, puis ajouter 4,7 g d' iode (18,5 mmoles ; 1,2 équivalents). On observe la formation d'un fin précipité d'iodhydrate d'imidazole. Puis sur ce mélange on ajoute goutte à goutte 3 g (15,4 mmoles) de (3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthanol en solution dans 15 mL de dichlorométhane, on observe une exothermie de 20°C jusqu'à 28°C. On laisse agiter 12 heures à température ambiante.

On filtre un insoluble, puis on évapore à sec pour obtenir 15g d'un résidu sous forme d'huile. Ce produit est purifié par flash-chromatographie sur 500 g de silice (éluant = dichlorométhane/cyclohexane : 80/20). On obtient 4 g de dérivé iodé sous forme d'une huile verte qui cristallise à température ambiante.

Rendement = 85%

PF = 55-60°C

EXEMPLE 4 : (*R,S*)-(3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl) méthyl méthanesulfonate

Solubiliser 4 g (20,6 mmoles) de (3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthanol dans 50 mL de dichlorométhane. On refroidit à 0°C et on ajoute 4,3 mL (31,0 mmoles, 1,5 équivalent) de triéthylamine. Puis on coule goutte à goutte 1,9 mL de chlorure de mésyle (24,7 mmoles, 1,2 équivalent) en solution dans 10 mL de dichlorométhane. On agite une nuit à température ambiante. La phase organique est lavée par une solution aqueuse d'HCl (1N) puis par de l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée à sec pour obtenir 4,7 g de produit du titre sous forme d'un solide beige.

Rendement = 84%

PF = 98-100°C

EXEMPLE 5 : (R,S)-3-(3-{[(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

On solubilise 1 g (3,28 mmoles) de 7-(iodométhyl)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène dans 20 mL d'acétonitrile. On ajoute 907 mg (2 équivalents) de K_2CO_3 et 959 mg (3,28 mmoles) de 7,8-diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one. Ce milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures.

On refroidit, filtre un insoluble puis on évapore à sec pour obtenir 2 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 100 g de silice (éluant = dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 90/10/1). On obtient 780 mg de produit attendu sous forme d'une huile incolore qui cristallise à température ambiante.

Rendement = 51%

PF = 98-100°C

Méthode alternative

On solubilise 1 g (3,67 mmoles) de *(R,S)*-(3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl) méthyl méthanesulfonate obtenu à l'exemple 4 dans 20 mL d'acétonitrile. On ajoute 1 g (7,34 mmoles, 2 équivalents) de K_2CO_3 et 1,07 g (3,67 mmoles) de 7,8-diméthoxy-3-(3-méthylamino-propyl-1,3,4,5-tétrahydro-benzo[d]azépin-2-one. Ce milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 heures. On refroidit, filtre un insoluble puis on évapore à sec pour obtenir 1,8 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie d'abord sur 100 g de silice (éluant = dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 90/10/1) puis sur 100 g de silice (éluant = dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 95/5/0,5) pour obtenir le produit du titre.

EXEMPLE 6 : Chlorhydrate du 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-2*H*-3-benzazépin-2-one (résolution optique)

2,1 g du composé racémique obtenu à l'exemple 5 sont séparés sur une colonne de 60 cm x 60 mm packée avec 2,1 kg de phase Chiralpak ® AD (granulométrie 20 µm). L'éluant utilisé est

un mélange éthanol / acétonitrile / diéthylamine (10 / 90 / 0,1 en volume) à un débit de 50 mL / min. Le détecteur ultra-violet associé est utilisé à une longueur d'onde de 280 nm.
On obtient 0,95g de l'énantiomère de configuration (*R*) sous forme de meringue blanche puis 0,95g de l'énantiomère de configuration (*S*) également sous forme de meringue blanche.

Le chlorhydrate de l'énantiomère de configuration (*S*) est ensuite obtenu en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 2, stade E).

EXEMPLE 7 : 3-{3-[[(3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl](méthyl)amino]propyl}7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazépin-2-one

On solubilise 1 g (3,28 mmoles) de 7-(iodométhyl)-3,4-diméthoxy[4.2.0]octa-1,3,5-triène dans 20 mL d'acétonitrile. On ajoute 907 mg (2 équivalents) de K_2CO_3 et 952 mg (3,28 mmoles) de 7,8-diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]1,3-dihydro-*2H*-3-benzazépin-2-one. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures. On refroidit, filtre un insoluble puis évapore à sec pour obtenir 2 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 100 g de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 90/10/1). On obtient 700 mg de produit du titre sous forme d'une huile.

Rendement = 47%
IR (pur): ν = 1656, 1607, 1511, 1273, 1206, 1101, 836, 760 cm^{-1}.

Méthode alternative

On solubilise 1 g (3,67 mmoles) de (3,4-diméthoxy [4.2.0] octa-1,3,5-trién-7-yl)méthyl méthanesulfonate dans 20 mL d'acétonitrile. On ajoute 1 g (7,34 mmoles, 2 équivalents) de K_2CO_3 et 1,06 g (3,67 mmoles) de (7,8-diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]1,3-dihydro-*2H*-3-benzazépin-2-one. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. On refroidit, filtre un insoluble puis on évapore à sec pour obtenir 1,9 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie d'abord sur 100 g de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 90/10/1). puis sur 100 g de silice (éluant: dichlorométhane/éthanol/NH_4OH : 95/5/0,5) pour obtenir le produit du titre.

EXEMPLE 8 : Chlorhydrate du 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-2*H*-3-benzazépin-2-one

1,4 g du composé racémique obtenu à l'exemple 7 sont séparés sur une colonne de 60 cm x 60 mm packée avec 3 kg de phase Chiralpak ® T101 (granulométrie 20 µm). L'éluant utilisé est un mélange éthanol/acétonitrile/diéthylamine (10/90/0,1 en volume) à un débit de 100 mL/min. Le détecteur ultra-violet associé est utilisé à une longueur d'onde de 280 nm.
On obtient 0,56 g de l'énantiomère de configuration (*R*) sous forme d'une huile incolore puis 0,62 g de l'énantiomère de configuration (*S*) également sous forme d'une huile incolore.

Le composé de configuration (*S*) est ensuite hydrogéné en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 1, stade D). Le chlorhydrate du composé obtenu est préparé en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 2, stade E).

EXEMPLE 9 : Chlorhydrate du 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-2*H*-3-benzazépin-2-one

En opérant comme à l'exemple 5 à partir de (7*S*)-(iodométhyl)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène (ou de *(7S)*-(3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl) méthyl méthanesulfonate) et de 7,8-diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, on obtient l'ivabradine base qui est ensuite transformée en son chlorhydrate en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 2, stade E).

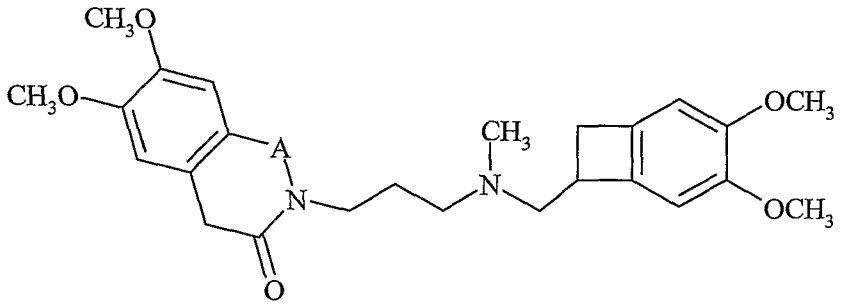
EXEMPLE 10 : Chlorhydrate du 3-{3-[{[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

En opérant comme à l'exemple 7 à partir de (7*S*)-(iodométhyl)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène (ou de *(7S)*-(3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl) méthyl méthanesulfonate) et de 7,8-diméthoxy-3-[3-(méthylamino)propyl]-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one, on obtient un composé qui est hydrogéné en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 1, stade D) pour conduire à

l'ivabradine base, qui est ensuite transformée en son chlorhydrate en suivant le mode opératoire décrit dans le brevet EP 0 534 859 (Exemple 2, stade E).

REVENDICATIONS

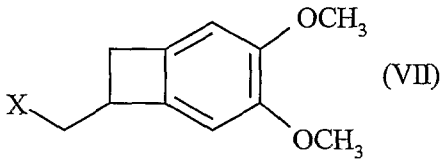
1. Procédé de synthèse du composé de formule (VI), dans sa forme racémique ou optiquement active :



(VI)

dans laquelle A représente H_2C-CH_2 ou HC=CH,

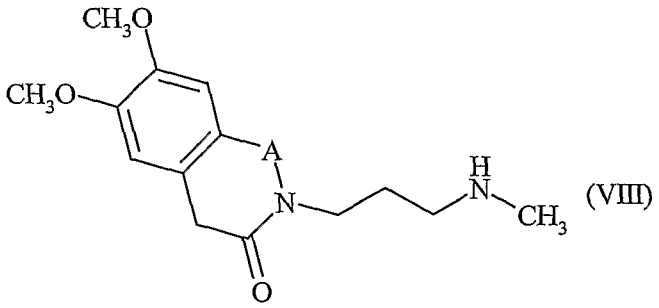
caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VII), sous forme racémique ou optiquement active :



(VII)

dans laquelle X représente un atome d'halogène, un groupement mésylate ou un groupement tosylate,

à une réaction d'alkylation par le composé de formule (VIII) :



(VIII)

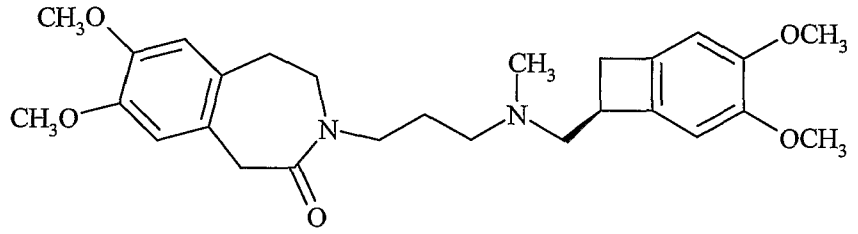
dans laquelle A est tel que défini précédemment,

en présence d'une base,

dans un solvant organique.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est sous forme optiquement active et plus particulièrement de configuration (*S*).

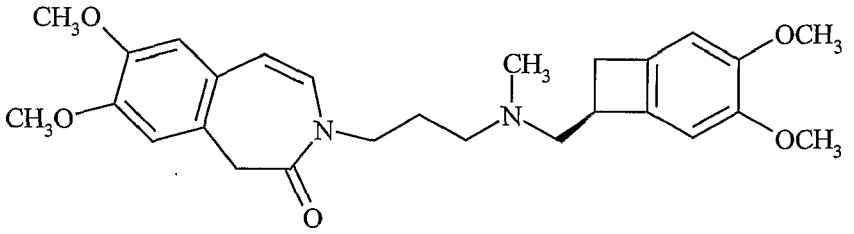
3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupement A représente H_2C-CH_2 et que le produit de la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est l'ivabradine de formule (I) :



(I)

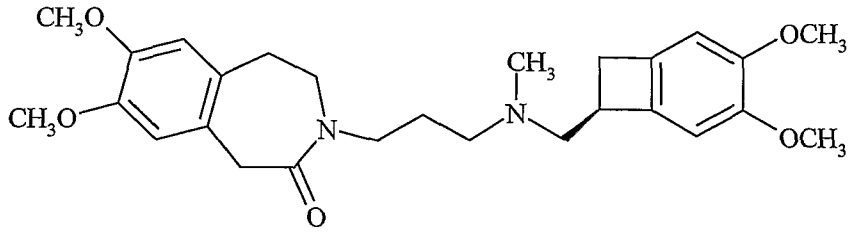
qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,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

4. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupement A représente HC=CH et que le produit de la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est le composé de formule (V) :



(V)

dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine de formule (I) :

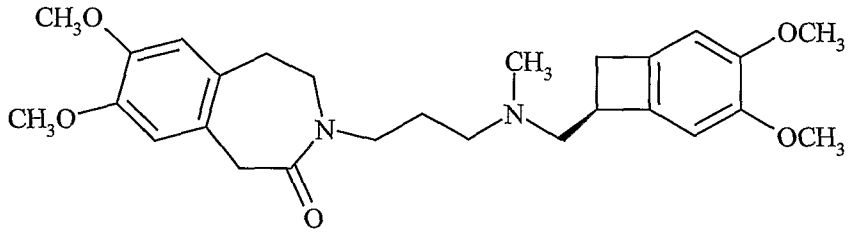


(I)

qui peut éventuellement être transformée en 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 ses hydrates.

5. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est sous forme racémique et que la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est suivie d'une étape de résolution optique du composé racémique de formule (VI) obtenu.

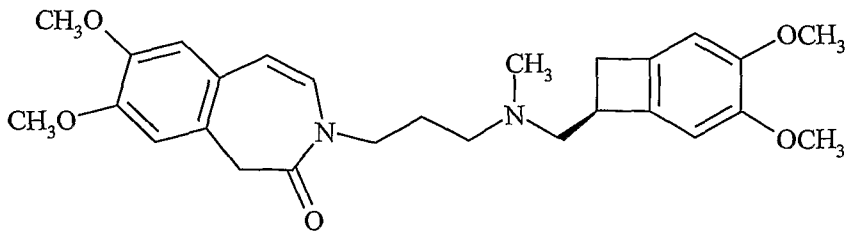
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que A représente H_2C-CH_2 et que le produit obtenu après l'étape de résolution optique du composé de formule (VI) est l'ivabradine de formule (I) :



(I)

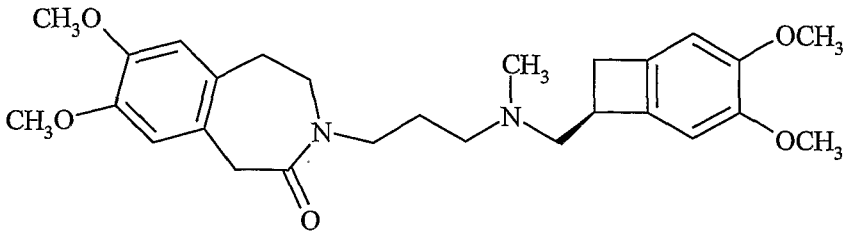
qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,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

7. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que A représente HC=CH et que le produit obtenu après l'étape de résolution optique du composé de formule (VI) est le composé de formule (V) :



(V)

dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine de formule (I) :



(I)

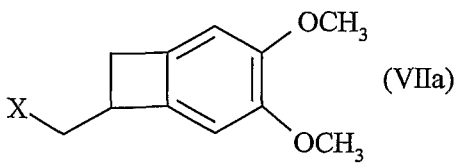
qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,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

8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est choisie parmi le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de césium, l'hydrogénocarbonate de potassium ou l'hydrogénocarbonate de sodium.

9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la base utilisée pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est le carbonate de potassium.

10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'alkylation du composé de formule (VII) par le composé de formule (VIII) est choisi parmi l'acétonitrile, l'acétone ou la butan-2-one.

11. Composé de formule (VIIa), cas particulier des composé de formule (VII), dans sa forme racémique ou optiquement active :



(VIIa)

dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupement mésylate.