

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 959**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/14** (2006.01)

**C07C 253/30** (2006.01)

**C07C 255/37** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13188228 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2719689**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo y su aplicación a la síntesis de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable**

30 Prioridad:

**12.10.2012 FR 1259745**

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

**30.03.2016**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**CARRANZA, MARÍA DEL PILAR;  
GARCÍA ARANDA, MARÍA ISABEL;  
GONZÁLEZ, JOSÉ LORENZO y  
SÁNCHEZ, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 564 959 T3**

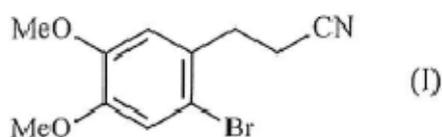
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## Descripción

### Nuevo procedimiento de síntesis de 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo y su aplicación a la síntesis de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable

5

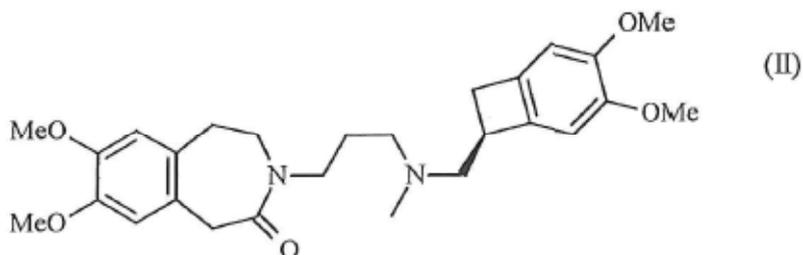
La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de (3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo, de fórmula (I):



y a su utilización en la síntesis de ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable.

10

El compuesto de fórmula (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención es útil en la síntesis de ivabradina, de fórmula (II):



o 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil](metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona,

15

que se puede transformar en una de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado de entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutámico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.

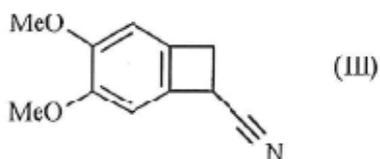
20

La ivabradina y sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, en particular propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de

diferentes situaciones clínicas de isquemia de miocardio, tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, y también de diferentes patologías que implican trastornos del ritmo, en particular supraventricular, y de insuficiencia cardíaca.

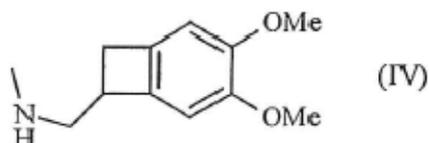
- 5 La sal de ivabradina de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable se puede preparar a partir de un ácido seleccionado entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico.
- 10 En la patente europea EP 0 534 859 se describe la preparación y utilización en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato.

Dicha patente describe la preparación de ivabradina a partir de 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo, de fórmula (III):

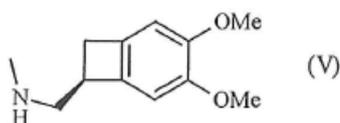


15

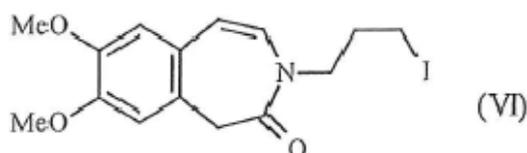
que se transforma en un compuesto de fórmula (IV):



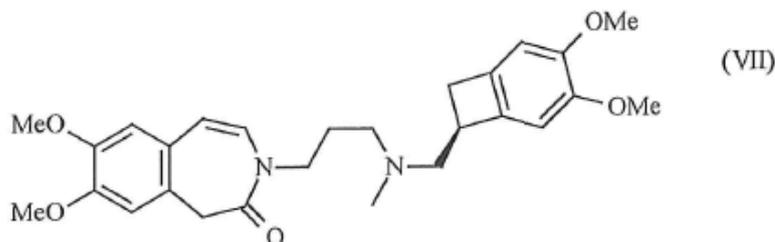
El cual se desdobla para obtener el compuesto de fórmula (V):



- 20 que se somete a reacción con el compuesto de fórmula (VI):



para obtener el compuesto de fórmula (VII):



cuya hidrogenación catalítica conduce a la ivabradina, que se transforma después en su clorhidrato.

- 5 En *Tetrahedron***1973**, 29, pp 73-76 se describe la preparación del compuesto de fórmula (III) a partir del compuesto de fórmula (I).

Este mismo documento describe también una vía de síntesis del compuesto de fórmula (I) a partir de 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído en tres etapas con un rendimiento global de un 65%.

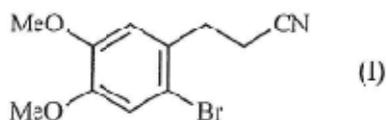
- 10 En *J. Org. Chem***1972**, vol. 37, n° 21, pp 3374-3376 se describe la preparación del compuesto de fórmula (I) mediante una reacción de bromación de 3-(3,4-dimetoxifenil)propanonitrilo en presencia de dibromo en ácido acético, con un rendimiento de un 48%.

- 15 Más recientemente, Zhao y col. han descrito una síntesis del compuesto de fórmula (I) a partir de 3,4-dimetoxibenzaldehído en tres etapas, con un rendimiento global de un 51% (CN101 407 474 A y *J. Chem. Res.***2009**, 7, pp 420-422).

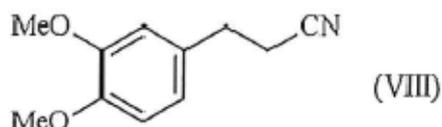
El compuesto de fórmula (I) es un producto intermedio clave para la síntesis de ivabradina.

- 20 Teniendo en cuenta el interés industrial de la ivabradina y sus sales, era imprescindible encontrar un procedimiento eficiente que permitiera acceder al (3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo de fórmula (I) con un excelente rendimiento.

- 25 La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII):



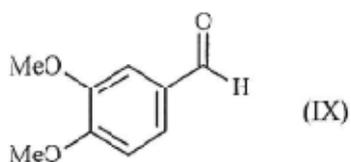
se somete a la acción de *N*-bromosuccinimida, en presencia de un disolvente orgánico, para obtener el compuesto de fórmula (I).

Entre los disolventes orgánicos que pueden utilizarse para la transformación del compuesto de fórmula (VIII) en el compuesto de fórmula (I) se pueden mencionar, de forma no limitativa, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ácido acético, metanol, diclorometano y tolueno.

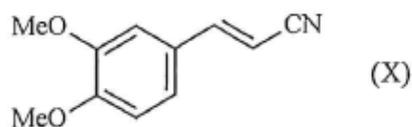
El disolvente utilizado preferentemente para la transformación del compuesto de fórmula (VIII) en el compuesto de fórmula (I) es *N,N*-dimetilformamida.

La transformación del compuesto de fórmula (VIII) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo a una temperatura preferentemente de entre -10°C y 30°C.

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (VIII), caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (VIII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (IX):

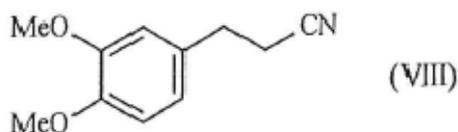


el cual se transforma en un compuesto de fórmula (X):



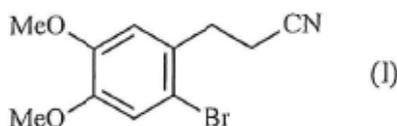
en presencia de un iluro de fósforo y una base, en un disolvente orgánico,

que se transforma en un compuesto de fórmula (VIII):



por una reacción de reducción en presencia de un agente donador de hidruro, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos,

5 el cual se transforma en un producto de fórmula (I):



de acuerdo con el procedimiento descrito más arriba.

Entre los iluros de fósforo que pueden utilizarse para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se pueden mencionar, de forma no limitativa, dietilcianometilfosfonato y (trifenilfosforaniliden)acetonitrilo.

10

El iluro de fósforo utilizado preferentemente para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto fórmula (X) es dietilcianometilfosfonato.

Entre las bases que pueden emplearse para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se pueden mencionar, de forma no limitativa, terc-butilato de potasio, hidruro de sodio, trietilamina y bicarbonato de potasio.

15

La base utilizada preferentemente para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) es terc-butilato de potasio.

Entre los disolventes orgánicos que pueden utilizarse para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno.

20

El disolvente orgánico utilizado preferentemente para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) es tetrahidrofurano.

La transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -5°C y 120°C.

25

Entre los agentes donadores de hidruro que pueden utilizarse para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) se pueden mencionar, de forma no limitativa, tetraborohidruro de sodio, formiato de amonio en presencia de Pd/C y ácido fórmico en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>.

- 5 El agente donador de hidruro utilizado preferentemente para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) es tetraborohidruro de sodio. Entre los disolventes orgánicos que pueden utilizados para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) se pueden mencionar, de forma no limitativa, disolventes alcohólicos, como metanol  
10 y etanol, tetrahidrofurano.

Para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) también se puede utilizar una mezcla de disolventes orgánicos, preferentemente la mezcla piridina/metanol.

- La transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto la fórmula (VIII)  
15 se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre 25°C y 110°C.

- La presente invención se refiere también a un procedimiento de síntesis de ivabradina a partir del compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el procedimiento de la invención y transformado en el compuesto de fórmula (III) siguiendo las instrucciones del estado anterior de la técnica (*Tetrahedron***1973**,  
20 29, pp 73-76) mediante una reacción de ciclación intramolecular en medio básico; siendo transformado a continuación dicho compuesto de fórmula (III) en ivabradina de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento EP 0 534 859.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

- 25 Los puntos de fusión se han medido con un aparato BÜCHI Melting Point B-545 (Volt. 230 VCA, Frec. 50/60 Hz, Potencia máx. 220 W).

Lista de abreviaturas utilizadas

DMF: dimetilformamida

- HPLC: High Performance Liquid Chromatography (cromatografía líquida de alta  
30 resolución

NBS: *N*-bromosuccinimida

P.F.: punto de fusión

THF: tetrahidrofurano

**Preparación A: (2E)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-enonitrilo**

7 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído (42,1 mmol) se disuelven en 84 ml de THF y la solución se enfría a 0°C. Después se añaden poco a poco 8,2 g de dietilcianometilfosfonato (7,5 ml, 46,3 mmol, 1,1 eq.) y a continuación 5,2 g de terc-butóxido de potasio (46,3 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agita durante una hora a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza con 175 ml de agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y el disolvente se evapora bajo presión reducida para obtener 7,69 g del producto indicado en el título en forma de un sólido beige.

Rendimiento = 96,5%

P.F. = 93-98°C

**Preparación B: 3-(3,4-dimetoxifenil)propanonitrilo**

A una solución de 1 g (5,3 mmol) de (2E)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-enonitrilo en 9,3 ml de piridina y 2,8 ml de metanol se añaden poco a poco 0,24 g de NaBH<sub>4</sub> (6,3 mmol, 1,2 eq.). El medio de reacción se calienta a reflujo (100°C) durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se añade a una solución de 9 ml de ácido clorhídrico al 37% en 24 g de hielo. La solución se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y el disolvente se evapora bajo presión reducida para obtener 0,82 g de un aceite marrón rojizo, que se cristaliza.

Rendimiento = 82%

P.F. = 45-48°C

**Ejemplo 1: 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo**

Una solución de 1 g (5,3 mmol) de 3-(3,4-dimetoxifenil)propanonitrilo en 42 ml de DMF se enfría a 0°C. A esta solución se añaden poco a poco 0,93 g de NBS (5,2 mmol, 1 eq.). Después de 30 minutos de agitación a 0°C, el medio de reacción se lleva de vuelta a temperatura ambiente y se agita durante dos horas. A continuación, se hidroliza con 170 ml de agua y se extrae 2 veces con 130 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas se reúnen y luego se lavan primero con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y después con agua. Tras la

evaporación del disolvente bajo presión reducida, se obtienen 1,29 g de un aceite incoloro, que se cristaliza en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 98%

Pureza (HPLC): 96,8%

5 P.F. = 78-80°C

**Ejemplo 2: 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo** De acuerdo con *Tetrahedron* **1973**, 29, pp 73-76

A una solución de NaNH<sub>2</sub>, preparada a partir de 200 ml de NH<sub>3</sub> líquido y 1 g de Na (catalizador FeCl<sub>3</sub>), se añaden en porciones 5,4 g de 3-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)propanonitrilo y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el exceso de NH<sub>3</sub> se añaden en porciones 2 g de NH<sub>4</sub>Cl y 200 ml de agua. Los cristales grises formados se recogen y recristalizan en etanol para obtener 2,38 g del producto previsto.

Rendimiento = 74%

15 P.F. = 84-85°C

**Ejemplo 3: 3,4-dimetoxi-N-metilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-amina** De acuerdo con EP 0 534 859

*Fase 1: clorhidrato de 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-amina*

A una solución de 25 g de 3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carbonitrilo en 250 ml de THF se añaden, gota a gota y bajo agitación a temperatura ambiente, 312 ml de una solución molar de borano en complejo con THF. Estos ingredientes se dejan en contacto durante 12 horas y después se añaden 200 ml de etanol y la mezcla se agita durante 1 hora. Luego se añaden gota a gota 100 ml de éter clorhídrico 3,3N. Se obtienen 27,7 g del producto previsto.

25 Rendimiento = 90%

P.F. = 205°C

*Fase 2: (3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)carbamato de etilo*

1,5 ml de cloroformiato de etilo se vierten sobre una suspensión de 3,4 g del compuesto obtenido en la fase 1, 4,5 ml de trietilamina y 50 ml de diclorometano. La mezcla se deja durante una noche bajo agitación a temperatura ambiente y después se lava con agua y ácido clorhídrico 1N. Después se seca y se evapora

el disolvente a sequedad. Se obtienen 3,2 g de un aceite correspondiente al producto previsto.

Rendimiento = 80%

*Fase 3: 3,4-dimetoxi-N-metilbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-amina*

5 3,2 g del compuesto obtenido en la fase 2 en solución en 30 ml de THF se añaden a una suspensión de 0,9 g de LiAlH<sub>4</sub> en 20 ml de THF. La mezcla se lleva a reflujo y 1 hora y 30 minutos después se hidroliza con 0,6 ml de agua y 0,5 ml de sosa al 20%, y finalmente con 2,3 ml de agua. A continuación, se filtran las sales minerales, se lavan con THF y después el filtrado obtenido se evapora a  
10 sequedad. Se obtienen 2,3 g del compuesto previsto.

Rendimiento = 92%

**Ejemplo 4: (7S)-3,4-dimetoxi-N-metilbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-amina** De acuerdo con EP 0 534 859

15 La amina obtenida en el ejemplo 3 se somete a reacción con una cantidad equimolar de ácido (d) canforsulfónico en etanol. Después de evaporar el disolvente bajo vacío, la sal se recristaliza una primera vez en acetato de etilo y después con acetonitrilo hasta la obtención el enantiómero buscado con una pureza óptica superior al 99% (evaluación mediante HPLC en columna Chiralcel ® OD).

20 **Ejemplo 5: 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona** Según EP 0 534 859

25 La solución de sal de (d) canforsulfonato obtenida en el ejemplo 4 en acetato de etilo se ajusta a un pH básico con hidróxido de sodio y después la fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora.

A continuación, una mezcla compuesta por 5,6 g de carbonato de potasio, 2,2 g de la amina arriba indicada en 100 ml de acetona y 4 g de 3-(3-yodopropil)-7,8-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-3-benzazepin-2-ona se lleva a reflujo durante 18 horas.

30 El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se recoge con acetato de etilo y luego se extrae con ácido clorhídrico 3N.

La fase acuosa decantada se ajusta a pH básico con hidróxido de sodio y luego se extrae con acetato de etilo. Después de lavar hasta neutralidad y secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se evapora bajo vacío para obtener 4,5 g de un aceite, que se purifica en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol (90/10).

Rendimiento = 64%

**Ejemplo 6: 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]metil]-(metil)amino]propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona** De acuerdo con EP 0 534 859

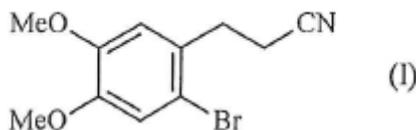
10 5 g del compuesto obtenido en el ejemplo 5 en 50 ml de ácido acético glacial se hidrogenan en un aparato de Parr, bajo una presión de 4,9 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas, en presencia de 1 g de hidróxido de paladio al 10%. Después se filtra el catalizador y se evapora el disolvente, y luego se recoge el residuo seco con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca  
15 sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo vacío, y el residuo se purifica después en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol (95/5). Después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 2 g del compuesto previsto.

Rendimiento = 40%

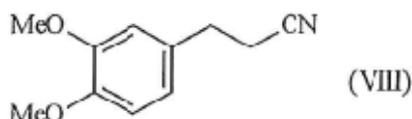
20 P.F. = 101-103°C

### Reivindicaciones

1. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII):



5

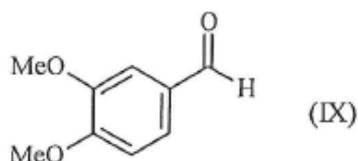
se somete a la acción de *N*-bromosuccinimida en presencia de un disolvente orgánico para obtener el compuesto de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (VIII) en el compuesto de fórmula (I) se elige entre *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ácido acético, metanol, diclorometano y tolueno.

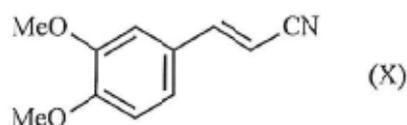
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (VIII) en el compuesto de fórmula (I) es *N,N*-dimetilformamida.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (VIII) en el compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo a una temperatura entre -10°C y 30°C.

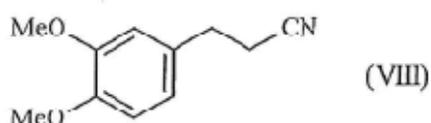
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII) se prepara a partir del compuesto de fórmula (IX):



el cual se transforma en el compuesto de fórmula (X):



en presencia de un iluro de fósforo y una base, en un disolvente orgánico, que se transforma en un compuesto de fórmula (VIII):



5

mediante una reacción de reducción en presencia de un agente donador de hidruro, en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el iluro de fósforo utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) es dietilcianometilfosfonato o (trifenilfosforaniliden)acetronitrilo.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el iluro de fósforo utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) es dietilcianometilfosfonato.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la base utilizada para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se elige entre *tert*-butilato de potasio, hidruro de sodio, trietilaminay bicarbonato de potasio.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la base utilizada para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) es *tert*-butilato de potasio.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se elige entre tetrahidrofurano, acetronitrilo y tolueno.

25

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) es tetrahidrofurano.
- 5 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (IX) en el compuesto de fórmula (X) se lleva a cabo a una temperatura entre -5°C y 120°C.
- 10 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, caracterizado porque el agente donador de hidruro utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) se elige entre tetraborohidruro de sodio, formiato de amonio en presencia de Pd/C y ácido fórmico en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>.
- 15 14. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 13, caracterizado porque el agente donador de hidrógeno utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) es tetraborohidruro de sodio.
- 20 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) se elige entre metanol, etanol, tetrahidrofurano o una mezcla piridina/metanol.
16. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 15, caracterizado porque el disolvente orgánico utilizado para la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) es la mezcla piridina/metanol.
- 25 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, caracterizado porque la transformación del compuesto de fórmula (X) en el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo a una temperatura entre 25°C y 110°C.
- 30 18. Procedimiento de síntesis de ivabradina, de sus sales farmacéuticamente aceptables y sus hidratos, caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII) se transforma en el intermedio de fórmula (I) siguiendo el procedimiento de la reivindicación 1, después el intermedio de fórmula (I) se transforma en ivabradina, que puede transformarse en sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre los ácidos

clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico y canfórico, y en sus hidratos.