



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103265491 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 21

(21) 申请号 201310167930. 1

(22) 申请日 2011. 02. 16

(30) 优先权数据

10/00657 2010. 02. 17 FR

(62) 分案原申请数据

201110038835. 2 2011. 02. 16

(73) 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国苏雷斯内

(72) 发明人 J-L·派格利昂 P·凯尼亚尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 胡晨曦 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 223/16(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1683341 A, 2005. 10. 19, 全文.

WO 2008/146308 A2, 2008. 12. 04, 全文.

审查员 杜芑

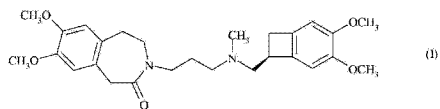
权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

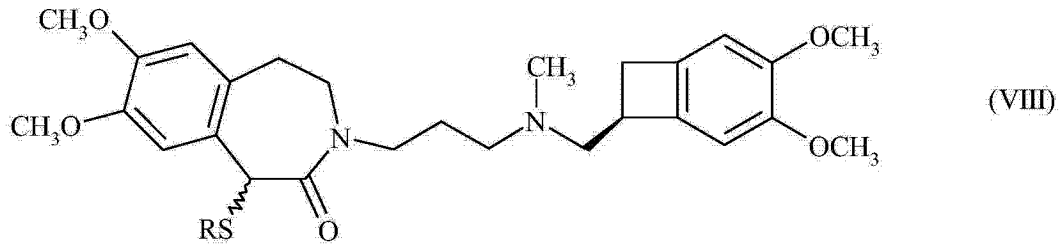
合成伊伐布雷定及其可药用酸加成盐的方法

(57) 摘要

本发明涉及合成伊伐布雷定及其可药用酸加成盐的方法。伊伐布雷定如式 (I) 所示。



1. 式 (VIII) 的化合物：



其中 R 表示苯基。

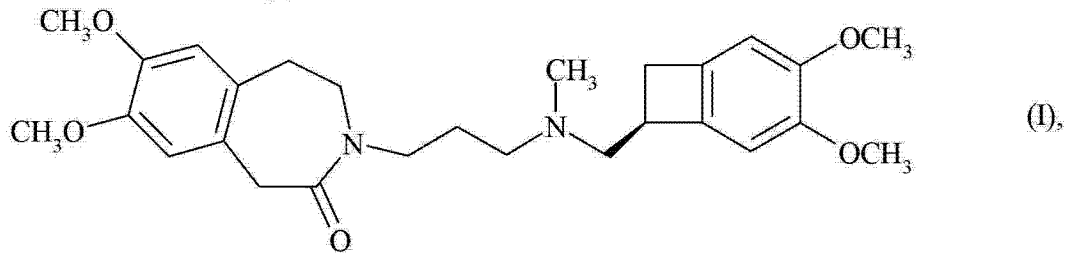
合成伊伐布雷定及其可药用酸加成盐的方法

[0001] 本申请为 2011 年 2 月 16 日提交的、发明名称为“合成伊伐布雷定及其可药用酸加成盐的方法”的中国发明专利申请 201110038835.2 的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及合成式 (I) 的伊伐布雷定

[0003]



[0004] 或 3-[3-[[{(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基} (甲基) 氨基] 丙基]-7,8-二甲氧基 -1,3,4,5-四氢 -2H-3- 苯并氮杂萘 -2- 酮, 及其可药用酸加成盐以及其水合物的方法。

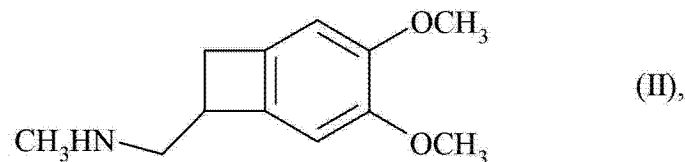
背景技术

[0005] 伊伐布雷定, 及其可药用酸加成盐, 更特别是其盐酸盐, 具有非常有价值的药理学和治疗特性, 尤其是减缓心率的特性, 这使得这些化合物可用于治疗或预防心肌缺血的多种临床表现, 例如心绞痛、心肌梗塞和相关的节律紊乱, 也可用于涉及节律紊乱的多种疾病, 尤其是室上性心律失常, 并可用于心力衰竭。

[0006] 伊伐布雷定及其可药用酸加成盐、更特别是其盐酸盐的制备和治疗用途已经在欧洲专利说明书 EP0534859 中描述。

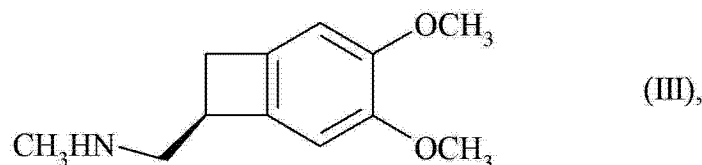
[0007] 这篇专利说明书描述了从式 (II) 的化合物开始合成伊伐布雷定盐酸盐:

[0008]



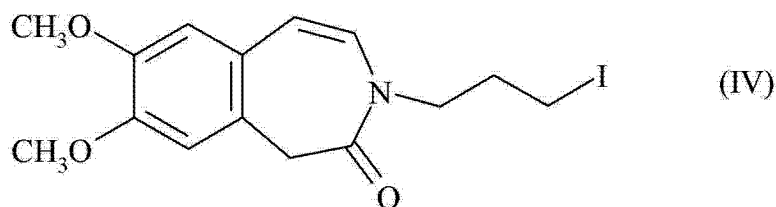
[0009] 将其拆分, 得到式 (III) 的化合物:

[0010]



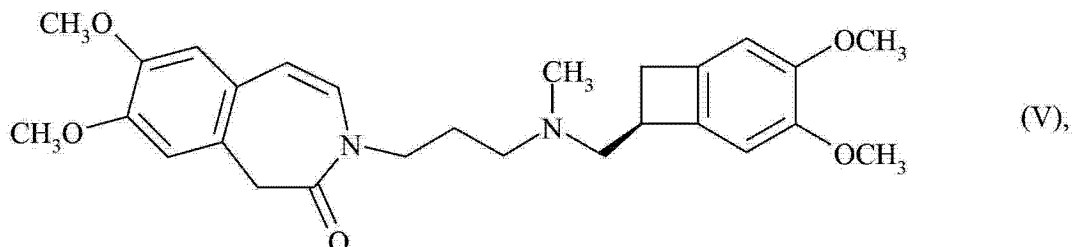
[0011] 将后者与式 (IV) 的化合物反应:

[0012]



[0013] 得到式 (V) 的化合物：

[0014]



[0015] 将式 (V) 的化合物催化氢化得到伊伐布雷定, 然后转化为其盐酸盐。

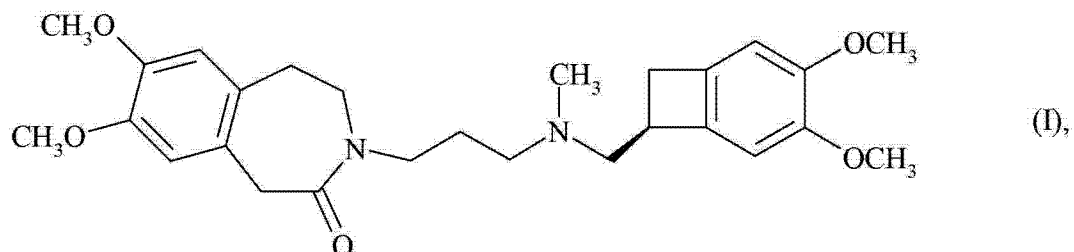
[0016] 该合成路线的缺点是导致伊伐布雷定的产率仅有 1%。

[0017] 考虑到该化合物的药用价值, 能够通过有效的合成方法获得较好产率的伊伐布雷定显得很重要。

发明内容

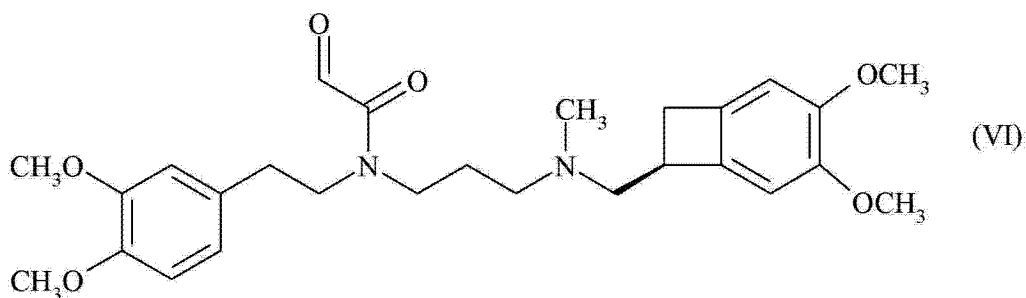
[0018] 本发明涉及合成式 (I) 的伊伐布雷定的方法：

[0019]



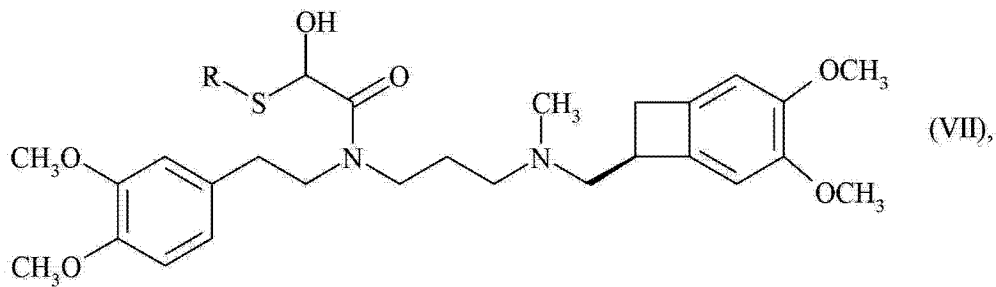
[0020] 该方法的特征在于将式 (VI) 的化合物：

[0021]



[0022] 在有机溶剂中经过硫醇的作用形成式 (VII) 的硫代半缩醛：

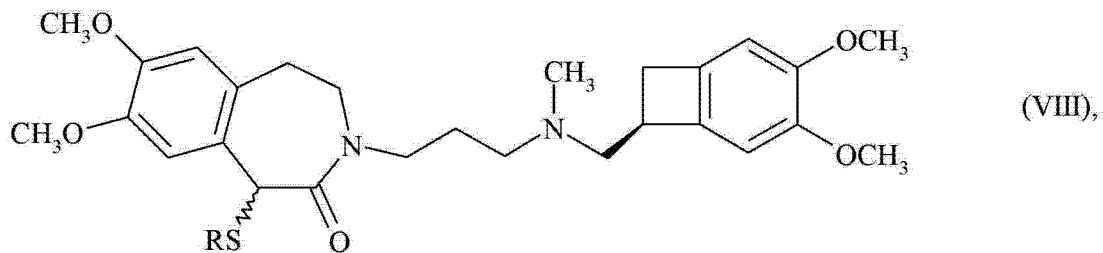
[0023]



[0024] 其中 R 表示取代或未取代的、任选被全氟代的直链或支链烷基, 取代或未取代的芳基, 取代或未取代的苄基, 或基团 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

[0025] 将其进行环化反应, 得到式 (VIII) 的化合物:

[0026]



[0027] 其中 R 如上文所定义,

[0028] 将式 (VIII) 的化合物进行还原反应得到式 (I) 的伊伐布雷定, 后者可以任选地转化为其可药用酸加成盐, 所述可药用酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸和樟脑酸, 并可转化为其水合物。

[0029] 在形成式 (VII) 的硫代半缩醛的反应中所用的溶剂优选为二氯甲烷。

[0030] 选择用来与式 (VI) 的化合物反应的硫醇优选为苯硫酚。

[0031] 在式 (VII) 化合物形成式 (VIII) 化合物的环化反应中所用的溶剂优选为二氯甲烷。

[0032] 在本发明优选的实施方案中, 式 (VII) 化合物形成式 (VIII) 化合物的环化反应在选自乙酸酐、三氟乙酸酐和三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯的试剂存在下进行。

[0033] 式 (VII) 化合物形成式 (VIII) 化合物的环化反应更优选在三氟乙酸酐存在下进行。

[0034] 式 (VII) 化合物形成式 (VIII) 化合物的环化反应甚至更加优选在三氟乙酸酐和路易斯酸存在下进行, 所述路易斯酸选自 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 和 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 。

[0035] 式 (VII) 化合物形成式 (VIII) 化合物的环化反应甚至更加优选在三氟乙酸酐和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下进行。

[0036] 还原式 (VIII) 化合物的反应优选在乙醇中在兰尼镍存在下或在四氢呋喃中在碘化钐 (II) 存在下进行。

[0037] 式 (VI)、(VII) 和 (VIII) 的化合物是新产品, 其可用作化学或制药工业的合成中间体, 尤其是用于伊伐布雷定及其可药用酸加成盐和水合物的合成, 因此, 它们形成了本发明化合物的一个完整的部分。

具体实施方式

[0038] 所用缩写的列表：

[0039] DMF :N,N-二甲基甲酰胺

[0040] DMSO :二甲基亚砷

[0041] THF :四氢呋喃

[0042] IR :红外光谱

[0043] 以下的实施例举例说明了本发明。

[0044] 使用 Kofler block(KB) 测量熔点 (MP)。

[0045] 红外光谱在带有 Golden Gate ATR 附件的 Bruker Tensor27 红外仪上记录。物质以纯形式放置在托盘上。

[0046] 实施例 1 : [2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0047] 将二碳酸二叔丁基酯 (12g; 55.2mmol) 加入 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基胺 (10g; 55.2mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 的溶液中。在环境温度下接触 1 小时后,将反应混合物减压浓缩。残余物容纳在戊烷 (100mL) 中,在环境温度下接触 1 小时后,将混悬液通过釉料过滤。得到 13.2g 的标题产物,为固体形式。

[0048] 产率 =85%

[0049] m. p. =65±2° C。

[0050] 实施例 2 : 3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]甲基] (甲基)氨基]丙基 -[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0051] 在环境温度下,将 NaH(60%,在油中) (1.14g; 28.5mmol) 分成小批加入上述步骤获得的化合物 (7.6g; 27mmol) 在 40mL DMF 的溶液中。在环境温度下接触 1 小时后,将 3-氯-N-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]甲基]-N-甲基-1-丙胺 (7.68g; 27mmol) 在 16mL DMF 中的溶液加入,接着将反应混合物在 80° C 加热 3 小时。在冷却到环境温度后,将反应混合物倒入蒸馏水和冰的混合物中。水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥,接着减压浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (CH₂Cl₂/EtOH:95/5),得到 9.1g 的标题产物,为油状。

[0052] 产率 =64%

[0053] IR : v =3340, 1678, 1519, 1167cm⁻¹。

[0054] 实施例 3 : N-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]甲基]-N'-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-N-甲基-1,3-丙二胺

[0055] 将 9g (17mmol) 上述步骤获得的化合物溶解在 2.8N HCl 的乙醇溶液中。在环境温度下接触 2 小时后,将反应混合物减压浓缩。残余物容纳在 1N 氢氧化钠溶液中,接着将水相用乙酸乙酯萃取。在用 MgSO₄ 干燥有机相后,减压浓缩,得到 6.8g 的标题产物,为油状。

[0056] 产率 =93%

[0057] IR : v =3304, 2793, 1261, 1236, 1205, 1153cm⁻¹。

[0058] 实施例 4 : N-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]甲基] (甲基)氨基]丙基}-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-2-羟基乙酰胺

[0059] 步骤 1 : 乙酸 2-[[3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基]甲基] (甲基)氨基]丙基]-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基]-2-氧代乙基酯

[0060] 在 0° C, 向上述步骤获得的化合物 (6.8g; 15.8mmol) 在 200mL 二氯甲烷的溶液中加入三乙胺 (3.1g; 22mmol), 接着滴加乙酰氧基乙酰氯 (2.1mL; 19mmol)。在环境温度下接触 0.5 小时后, 将反应混合物用蒸馏水洗涤, 接着有机相用 MgSO₄ 干燥。减压浓缩有机相后, 获得 8g 的标题产物, 为油状, 其不经纯化直接用于下一步骤。

[0061] 步骤 2: N-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基) 乙基]-2-羟基乙酰胺

[0062] 将 K₂CO₃ (8.3g; 60.4mmol) 加入上述步骤获得的化合物 (8g) 在 80mL 的水 / 甲醇混合物 (2/1) 的溶液中。在环境温度下接触 1 小时后, 将反应混合物减压浓缩并将残余物容纳在蒸馏水中。在用乙酸乙酯萃取后, 合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 接着减压浓缩。得到 6.2g 的标题产物, 为油状。

[0063] 产率 = 81% (2 个步骤)

[0064] IR: ν = 3406, 2794, 1641, 1261, 1236, 1205, 1153 cm⁻¹。

[0065] 实施例 5: N-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基) 乙基]-2-氧代乙酰胺

[0066] 在 -78° C 向草酰氯 (0.6mL; 6.77mmol) 在 25mL 二氯甲烷的溶液中加入 DMSO (0.9mL; 12.32mmol) 在 5mL 二氯甲烷中的溶液。在 -78° C 接触 1 小时后, 历经 0.5 小时将上述步骤获得的化合物 (3g; 6.16mmol) 在 25mL 二氯甲烷中的溶液加入。在 -78° C 接触 1 小时后, 加入三乙胺 (4.3mL; 30.8mmol); 接着将反应混合物在环境温度搅拌 3 小时, 然后倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中。有机相用 MgSO₄ 干燥, 接着减压浓缩。得到 2.7g 的标题产物, 为油状。

[0067] 产率 = 89%

[0068] IR: ν = 2788, 1645, 1589, 1261, 1236, 1207, 1151 cm⁻¹。

[0069] 实施例 6: 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-7,8-二甲氧基 -1-(苯基硫基) -1,3,4,5-四氢 -2H-3-苯并氮杂萘 -2-酮

[0070] 将苯硫酚 (0.53mL; 5.17mmol) 加入上述步骤获得的化合物 (2.6g; 5.17mmol) 在 60mL 二氯甲烷的溶液中。在环境温度下接触过夜后, 连续加入三氟乙酸酐 (6.5mL; 47mmol) 和 BF₃·OEt₂ (6.5mL; 26mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时, 接着倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中。用 MgSO₄ 干燥有机相并减压浓缩后, 所得残余物经硅胶色谱 (CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH 28% : 97/3/0.3) 纯化。得到 1.15g 的标题产物, 为油状。

[0071] 产率 = 38%

[0072] IR: ν = 2790, 1641, 1245, 1205, 1174 cm⁻¹。

[0073] 实施例 7: 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1,3,5-三烯 -7-基] 甲基] (甲基) 氨基] 丙基}-7,8-二甲氧基 -1,3,4,5-四氢 -2H-3-苯并氮杂萘 -2-酮

[0074] 将兰尼镍 (2.5g) (50%, 在 H₂O 中) 加入上述步骤获得的化合物 (0.8g; 1.39mmol) 在乙醇的溶液中。在回流下接触 1 小时后, 冷却混悬液, 接着用硅藻土过滤。得到 600mg 的标题产物, 为油状。

[0075] 产率 = 94%

[0076] IR: $\nu = 2788, 1646, 1519, 1461, 1245, 1105 \text{cm}^{-1}$ 。

[0077] 实施例 8: 3- {3- [[(7S)-3, 4- 二甲氧基二环 [4. 2. 0] 辛 -1, 3, 5- 三烯 -7- 基] 甲基 } (甲基) 氨基] 丙基 } -7, 8- 二甲氧基 -1, 3, 4, 5- 四氢 -2H-3- 苯并氮杂~~草~~-2- 酮盐酸盐

[0078] 从上述步骤所得的产物开始, 按照专利说明书 EP0534859 (实施例 2, 步骤 E) 所述的操作制备标题产物。