

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C217/56

C07C213/08

C07D223/16



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510051768.2

[43] 公开日 2005年11月23日

[11] 公开号 CN 1699331A

[22] 申请日 2005.2.18

[21] 申请号 200510051768.2

[30] 优先权

[32] 2004.5.19 [33] FR [31] 0405453

[71] 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J-M·勒尔斯蒂夫

I·冈萨雷斯 布兰科

J-P·勒库夫 D·布里戈

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

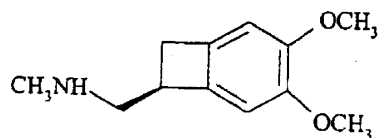
代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书3页 说明书6页

[54] 发明名称 4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷的合成方法及其用途

[57] 摘要

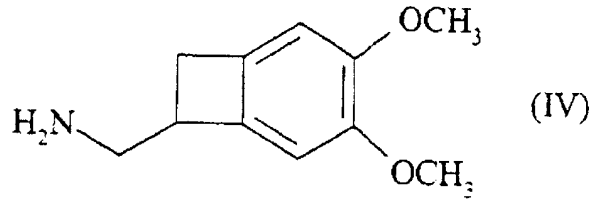
本发明涉及式(I)的化合物的合成方法。这些化合物可用于合成伊伐布雷定、其与药学上可接受的酸的加成盐及其水合物。



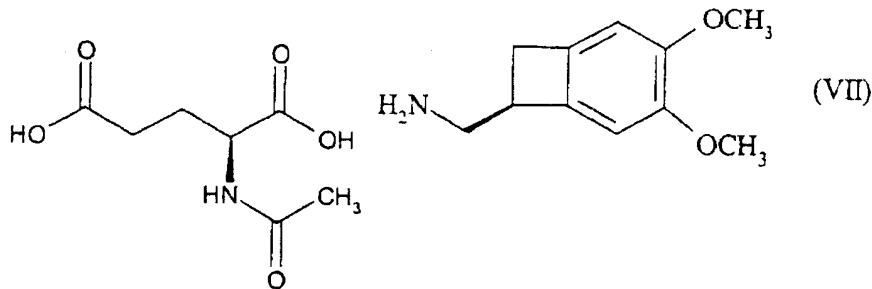
(I)

ISSN 1008-4274

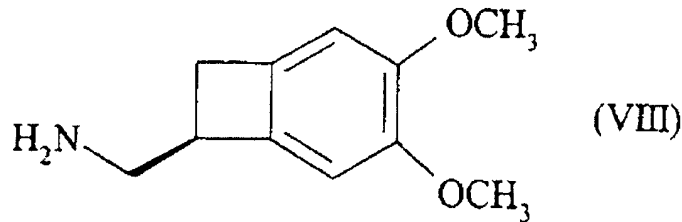
1. 拆分式(IV)的胺的方法:



该方法包括使式(IV)化合物与光学活性二酸式化合物反应,接着对由此获得的悬浮液进行过滤或抽滤,得到式(VII)的化合物:



使式(VII)化合物与碱反应以得到(S)构型的式(VIII)的相应胺:



2. 如权利要求1所述的方法,其中所述二酸式化合物为二酸式氨基酸化合物。
3. 如权利要求2所述的方法,其中所述二酸式氨基酸化合物为N-乙酰-L-谷氨酸。

4. 如权利要求1-3的任一项所述的方法,其中式(IV)胺与二酸式化合物的反应是在有机溶剂中进行的,所述有机溶剂为单独或者与另一种有机溶剂、与水或与另一种有机溶剂和水混合的。

5. 如权利要求4所述的方法,其中式(IV)胺与二酸式化合物的反应是在醇溶剂、醇溶剂与水的混合物、醇溶剂与另一种有机溶剂的混合物或醇溶剂与另一种有机溶剂和水的混合物中进行的。

6. 如权利要求1-5的任一项所述的方法, 其中用于将式(VII)的盐转化成式(VIII)的胺的碱为氢氧化钠。

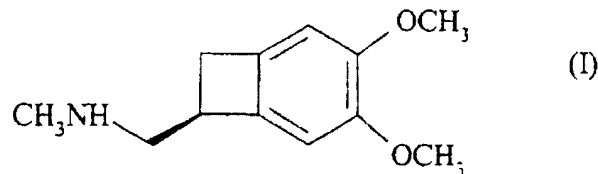
7. 如权利要求1-6的任一项所述的方法, 其中式(VII)的盐在被转化成式(VIII)的化合物之前被从有机溶剂中重结晶一次或多次, 所述有机溶剂为单独的或与另一种有机溶剂、与水或与另一种有机溶剂和水混合。

8. 如权利要求7所述的方法, 其中式(VII)的盐在被转化成式(VIII)的化合物之前被从醇溶剂、醇溶剂与水的混合物、醇溶剂与另一种有机溶剂的混合物或醇溶剂与另一种有机溶剂和水的混合物中重结晶一次或多次。

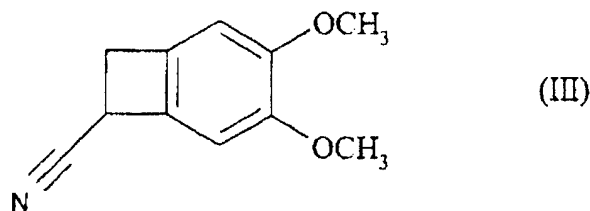
9. 如权利要求1-8的任一项所述的方法, 其中所述胺是在乙醇与水的混合物中或在乙酸乙酯、乙醇和水的混合物中拆分的。

10. 如权利要求8或9的方法, 其中式(VII)的盐被从乙醇与水的混合物中或从乙酸乙酯、乙醇和水的混合物中重结晶一次或多次。

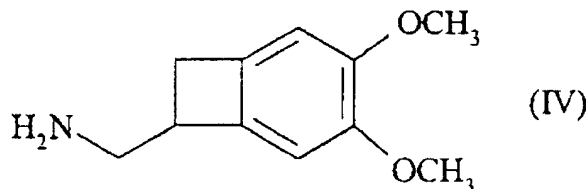
11. 合成(S)构型的式(I)的化合物的方法:



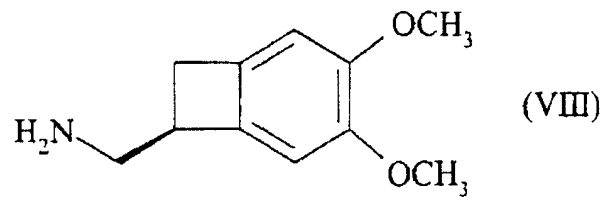
该方法从式(III)的化合物开始:



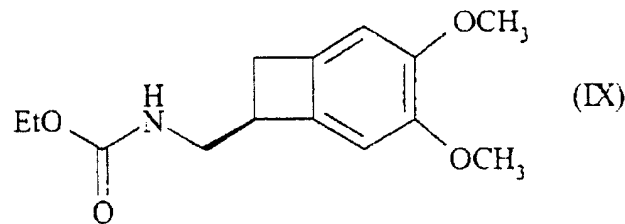
将其还原以生成式(IV)的外消旋胺:



根据权利要求1-10的任一项所述的方法将其拆分以生成式(VIII)的光学活性胺:



使其与氯甲酸乙酯反应以生成式(IX)的光学活性化合物:



将其氨基甲酸酯官能团还原,从而生成式(I)化合物。

12. 如权利要求11所述的方法,其中式(III)化合物是通过由阮内镍催化的氢化、或者通过与四氢呋喃络合的硼烷反应或与硼氢化钠/三氟乙酸反应还原的。

13. 如权利要求11或12所述的方法,其中式(VIII)的胺与氯甲酸乙酯的反应是在三乙胺或氢氧化钠存在下进行的。

14. 如权利要求11-13的任一项所述的方法,其中式(IX)的氨基甲酸酯是用氢化铝锂或用氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠还原的。

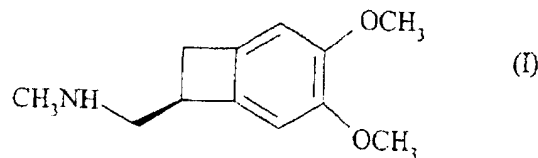
15. 合成伊伐布雷定、其药学上可接受的盐和水合物的方法,其中根据权利要求11的方法,将式(III)化合物转化成式(I)的中间体化合物,然后把式(I)的中间体化合物转化成伊伐布雷定。

4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷的合成方法及其用途

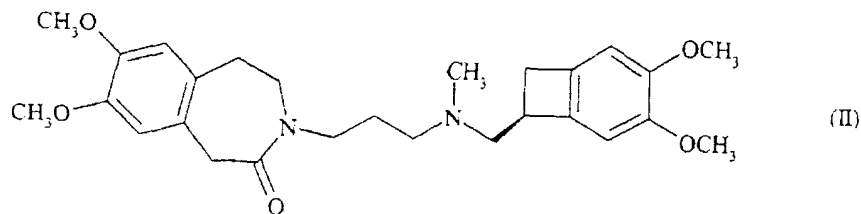
技术领域

本发明涉及(1*S*)-4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷及其加成盐的合成方法,并且涉及其在伊伐布雷定及伊伐布雷定与药学上可接受的酸的加成盐的合成中的用途。

更具体地说,本发明涉及(*S*)构型的式(I)化合物及其与酸的加成盐的合成方法,所述式(I)如下:



根据本发明的方法获得的式(I)化合物可用于合成式(II)的伊伐布雷定:



即3-{3-[[[(7*S*)-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-2*H*-3-苯并氮杂革-2-酮、其与药学上可接受的酸的加成盐及其水合物。

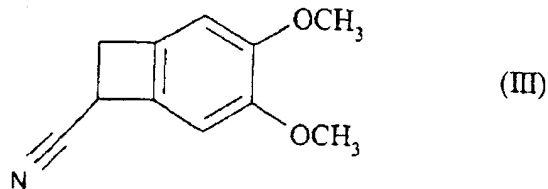
背景技术

伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸的加成盐、特别是其盐酸盐,具有非常有价值的药理和治疗性能,尤其是减缓心率的性能,使这些化合物可用于治疗或预防心肌局部缺血的各种临床表现,如心绞痛、心肌梗塞和伴发的节律紊乱,而且也可用于治疗或预防各种涉及节律紊乱特别是室上性节律紊乱的病状。

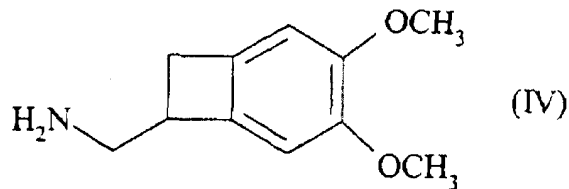
在欧洲专利说明书EP 0 534 859中描述了伊伐布雷定及其与药学上可接受的

酸的加成盐、尤其是其盐酸盐的制备方法和其治疗用途。

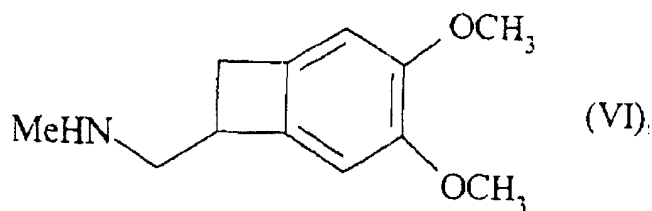
该专利说明书描述了式(I)化合物的合成方法,即通过在四氢呋喃中用 BH_3 还原式(III)的外消旋腈:



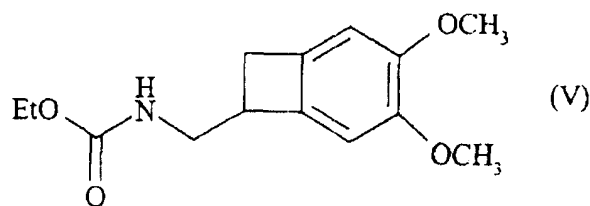
然后通过添加HCl来生成式(IV)的外消旋胺的盐酸盐:



在被还原形成式(VI)的甲基化胺之前:



先将其转化成式(V)的氨基甲酸酯:



利用樟脑磺酸(camphorsulphonic acid)对式(VI)化合物进行拆分,从而生成式(I)化合物。

该方法具有这样的缺点,即仅以2-3%的非常低的产率生成式(I)化合物。

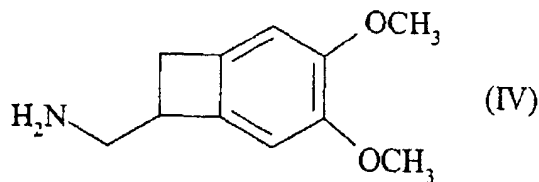
该非常低的产率是由于式(VI)仲胺的拆分步骤的低产率(4-5%)造成的。

鉴于伊伐布雷定及其盐的药物价值,能够通过有效的工业方法、特别是以高产率及优良的化学和对映异构纯度来获得式(I)化合物一直是必要的。

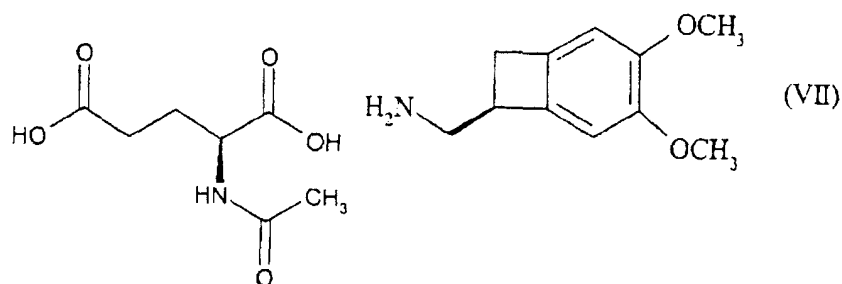
发明内容

本申请人意外地发现，对式(IV)伯胺的拆分更为有利。

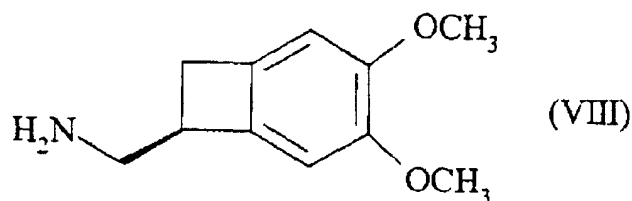
更具体地说，本发明涉及拆分式(IV)的胺的方法：



即通过与光学活性二酸式(diacidic)化合物、优选与二酸式氨基酸化合物、更优选与N-乙酰-L-谷氨酸反应，接着过滤或抽滤由此获得的悬浮液，以生成式(VII)的化合物：



该化合物与碱反应以生成对应的(S)构型的式(VIII)的胺：



式(IV)的胺与二酸式化合物的反应优选在有机溶剂中进行，所述有机溶剂优选为醇溶剂，单独或者与另一种有机溶剂、与水或与另一种有机溶剂和水混合。

用于将式(VII)盐转化成式(VIII)胺的碱优选为氢氧化钠。

为了提高所形成的式(VIII)化合物的对映异构纯度，在转化为式(VIII)化合物之前可以增加一个或多个从有机溶剂中重结晶式(VII)化合物的步骤，所述有机溶剂优选为醇溶剂，单独或者与另一种有机溶剂、与水或与另一种有机溶剂和水混合。

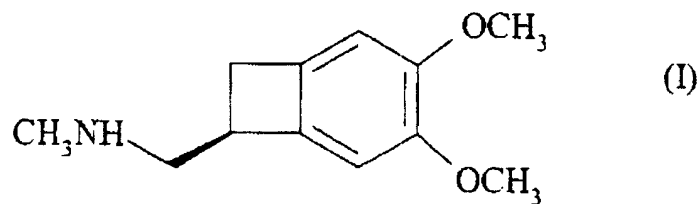
申请人出乎意外地发现，在所试验的拆分剂中，只有二酸式化合物可使(S)构型的胺被以优异的选择性获得，如下表所示：

拆分剂	酸的性质	(S)/(R)比例
(R)-樟脑磺酸	一元酸	无沉淀
(R)-乙酰苯基甘氨酸	一元酸	55/45
N-乙酰-D-缬氨酸	一元酸	55/45
N-乙酰-L-亮氨酸	一元酸	50/50
N-乙酰-L-谷氨酸	二元酸	93/7

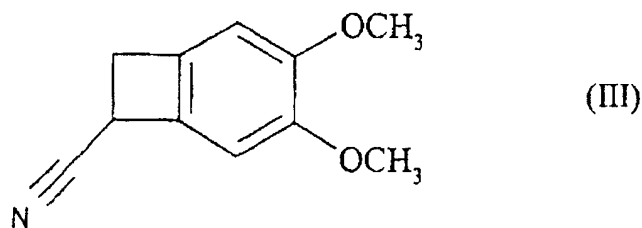
条件：溶剂：95%乙醇。将所有的盐都回流加热，直到溶解为止，并使其重结晶过夜。

式(IV)胺的拆分优选在乙醇/水、或乙酸乙酯/乙醇/水的混合物中进行。

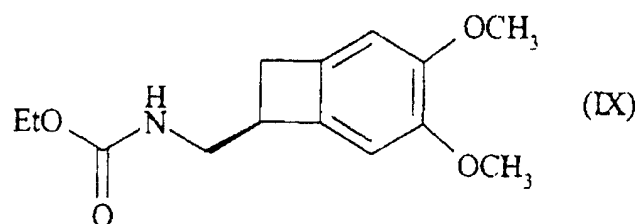
本发明涉及(S)构型的式(I)的化合物的合成方法，：



该方法的特征在于，将式(III)的化合物：



还原生成式(IV)的外消旋胺，按照上述方法将其拆分以生成式(VIII)的光学活性胺，使其与氯甲酸乙酯反应以生成式(IX)的光学活性化合物：



还原其氯甲酸酯官能团以生成式(I)化合物。

添加酸随后生成相应的盐。

特别是，添加气态氯化氢或HCl/乙酸乙酯生成式(I)化合物的盐酸盐。

由此以30%的总收率(从式(III)腈起始)获得式(I)化合物的盐酸盐，化学纯度大于98%，而对映异构纯度大于99%。

例如，式(III)腈的还原可以通过催化氢化来完成，优选由阮内镍来催化，更优选在含氮的醇溶剂如含氮的甲醇或含氮的乙醇中。

它也可以通过化学还原来完成，例如使用与四氢呋喃络合的硼烷或使用硼氢化钠/三氟乙酸。

式(VIII)的光学活性胺与氯甲酸乙酯的反应优选在三乙胺或氢氧化钠存在的情况下进行。

式(IX)的氯甲酸酯的还原优选使用铝的氢化物如氢化铝锂或氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠(RedAl[®])来进行。

根据本发明的方法获得的式(I)化合物尤其适合作为合成伊伐布雷定及其与药学上可接受酸的加成盐的合成中间体。

具体实施方式

用下文中的实施例来说明本发明。

实施例: (1S)-4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷盐酸盐

步骤 A: 4,5-二甲氧基-1-(氨基甲基)-苯并环丁烷:

将4,5-二甲氧基-1-氟基-苯并环丁烷 (6 kg)、甲醇(30 L)、阮内镍(0.6 L)和氮(7.32 kg)加入到氢化器中。在用氮、然后用氮吹洗之后，在60℃和30 bar下氢化，直到已经吸收了理论量的氮为止。在返回到20℃后，滤出催化剂，用甲醇漂洗之，然后蒸发掉溶剂。以定量的产率获得油状的标题化合物。

步骤 B: (1S)-4,5-二甲氧基-1-(氨基甲基)-苯并环丁烷与N-乙酰-L-谷氨酸的加成盐:

将在前一步骤中获得的化合物(10 kg)、N-乙酰-L-谷氨酸(9.79 kg)和95%的乙醇(200 L)加入到反应器中。在搅拌下回流加热，然后返回到20℃。在20℃下搅拌过夜，滤出沉淀并用95%的乙醇洗涤。

重结晶:

将前面获得的盐和95%乙醇(80 L)加入到反应器中。在搅拌下回流加热，然

后返回到20℃。在20℃下搅拌过夜，滤出沉淀，用95%乙醇洗涤之并干燥之。

收集固体形态的标题化合物，收率为40%(起始于在步骤A中获得的化合物)，化学和对映异构纯度均大于99%。

步骤C: (1S)-4,5-二甲氧基-1-(氨基甲基)-苯并环丁烷:

在搅拌下将在前一步骤中获得的化合物(10 kg)、水(23 L)、二氯甲烷(37 L)和3.25 N氢氧化钠水溶液(23 L)加到反应器中。

在20℃下反应30分钟之后，用二氯甲烷萃取水相。将有机相干燥，然后蒸发。收集呈油状的预期化合物，收率为98%。

步骤D: (1S)-4,5-二甲氧基-1-(乙氧基羰基氨基甲基)-苯并环丁烷:

在氮气氛下将在前一步骤中获得的化合物(10 kg)和二氯甲烷(100 L)加到反应器中。连续地倒入三乙胺(6.17 kg)和氯甲酸乙酯(5.49 L)。当所有的起始物料都被消耗完后，用水(2 × 80 L)和1 N盐酸水溶液(2 × 80 L)洗涤反应混合物。干燥有机相，然后蒸发。干燥获得的固体从而获得标题化合物。

步骤E: (1S)-4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷:

在氮气氛下将氯化铝锂(1.41 kg)和四氢呋喃(32.5 L)加到反应器中，然后在20℃下倒入前一步骤中获得的化合物(5 kg)在四氢呋喃(50 L)中形成的溶液中。回流加热1小时，然后在用水(1 L)、用5 N氢氧化钠水溶液(1 L)和然后用水(1 L)水解反应混合物之前，冷却至15℃以下。滤出获得的固体。蒸发有机相。收集呈油状的标题化合物，收率为93%。

步骤F: (1S)-4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷盐酸盐:

将前一步骤中获得的化合物(5 kg)、乙酸乙酯(40 L)和乙醇(10 L)加入反应器中。在20℃搅拌30分钟，然后通过从反应器底部的入口或通过浸没的管添加气态氯化氢(1.012 kg)。将获得的悬浮液在15-20℃搅拌1小时，然后过滤，或者抽滤。用乙酸乙酯/乙醇 4/1 混合物(2 × 5 L)洗涤沉淀，然后干燥获得标题化合物，收率为92%。