

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510051779.0

[51] Int. Cl.

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1305856C

[22] 申请日 2005.2.18

[21] 申请号 200510051779.0

[30] 优先权

[32] 2004. 4. 13 [33] FR [31] 0403830

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J-M·勒尔斯蒂夫

J-P·勒库夫 J-C·苏维

D·布里戈 S·霍瓦特

M-N·奥古斯特 G·达米安

[56] 参考文献

US5296482A 1994. 3. 22

WO03061662A1 2003. 7. 31

审查员 夏凤娟

[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

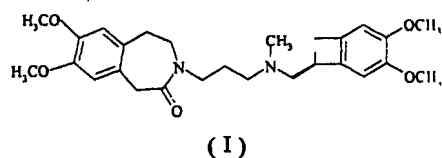
权利要求书 4 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

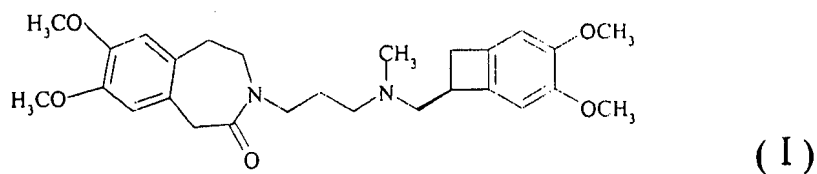
合成伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸的
加成盐的新方法

[57] 摘要

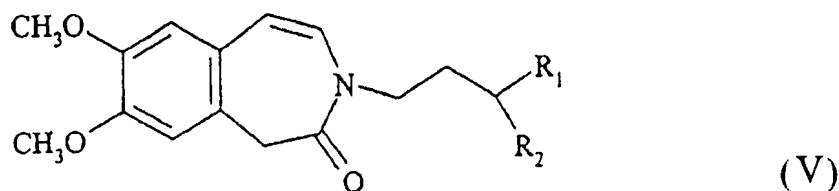
本发明涉及合成式(I)的伊伐布雷定及其与药
学上可接受的酸的加成盐、其水合物的方法。本发
明还涉及 α 晶形的伊伐布雷定盐酸盐和药物。



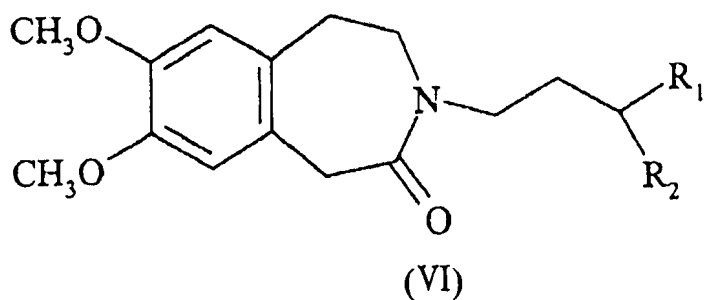
1、合成式(I)伊伐布雷定、其与药学上可接受的酸的加成盐或其水合物的方法，所述式(I)如下：



其特征在于使式(V)化合物：

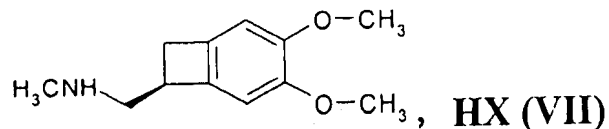


其中 R_1 和 R_2 相同或不同，分别代表直链或支链(C_1 - C_8)烷氧基，或与它们所连接的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环，经催化氢化反应得到式(VI)化合物：



其中 R_1 和 R_2 如上定义，

该化合物在氢和催化剂的存在下，与式(VII)化合物反应，



其中 HX 代表药学上可接受的酸，

在过滤除去催化剂并分离后，直接得到伊伐布雷定与酸 HX 的加成盐，当需

要得到游离的伊伐布雷定时, 任选使该化合物经历碱的作用。

2、根据权利要求1的合成方法, 其中用于式(V)化合物的氢化反应的催化剂是披钨炭。

3、根据权利要求1的合成方法, 其中在式(V)化合物氢化反应期间氢的压力是 1×10^5 帕斯卡 - 220×10^5 帕斯卡。

4、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中式(V)化合物的氢化反应温度是 $20 - 100^\circ\text{C}$ 。

5、根据权利要求4的合成方法, 其中式(V)化合物的氢化反应温度是 $40 - 80^\circ\text{C}$ 。

6、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中不分离式(VI)的中间体化合物。

7、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中用于式(VI)化合物和式(VII)化合物之间反应的催化剂是披钨炭。

8、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中在式(VI)化合物和式(VII)化合物的反应期间的氢压力是 1×10^5 帕斯卡 - 220×10^5 帕斯卡。

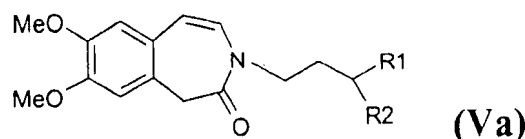
9、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中式(VI)化合物和式(VII)化合物之间反应的温度是 $30 - 120^\circ\text{C}$ 。

10、根据权利要求9的合成方法, 其中式(VI)化合物和式(VII)化合物之间反应的温度是 $40 - 100^\circ\text{C}$ 。

11、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中使用式(Va)化合物和式(VIa)化合物, 式(V)化合物和式(VI)化合物的特例, 其中的 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环。

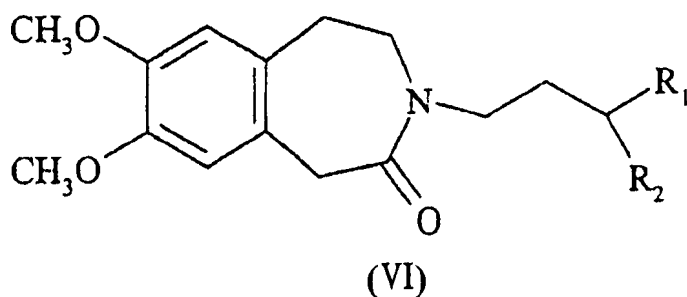
12、根据权利要求1-3中任一项的合成方法, 其中使用式(VIIa)中间体, 其中的 HX 代表盐酸的式(VII)化合物的特例, 从而产生伊伐布雷定盐酸盐。

13、式(Va)化合物:

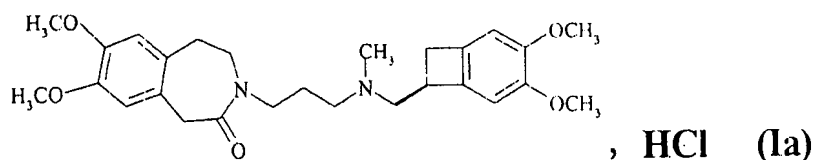


其中 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环。

14、式(VI)化合物:



其中 R_1 和 R_2 相同或不同, 分别代表直链或支链(C_1 - C_8)烷氧基, 或与它们所连接的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环。

15、 α 晶形的式(Ia)伊伐布雷定盐酸盐:

其特征在于用 PANalytical X'Pert Pro 衍射计与 X'Celerator 检测器测定下列粉末 X-射线衍射图谱, 以射线位置(Bragg's 角度 2θ , 用度表示)、射线高度(以计数表示)、射线面积(以计数 $\times$ 度表示)、半高射线宽度("FWHM", 以度数表示)和晶面距离 d (以 $\text{\AA}$ 表示)来表示。

射线号	角度 2θ (度)	高度 (计数)	面积 (计数 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面间距离 ($\text{\AA}$)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478

11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

16、药物组合物，该药物组合物包括作为活性组分的根据权利要求 15 的 α 晶形的伊伐布雷定盐酸盐与一种或多种药学上可接受的惰性无毒载体。

17、根据权利要求 15 的 α 晶形的伊伐布雷定盐酸盐在生产用于心律减慢的药物中的用途。

18、根据权利要求 15 的 α 晶形的伊伐布雷定盐酸盐在生产用于治疗 and 预防各种心肌局部缺血的临床症状、心肌梗塞和相关的节律紊乱，以及涉及节律紊乱的各种病理，及在治疗心力衰竭的药物中的用途。

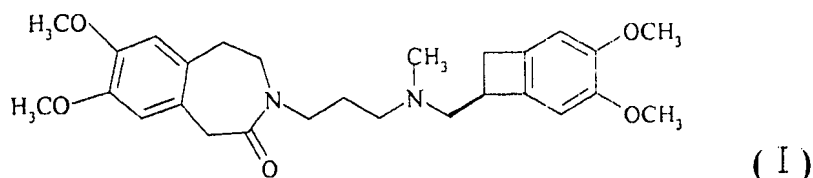
19、根据权利要求 18 的用途，其中所述各种心肌局部缺血的临床症状为心绞痛。

20、根据权利要求 18 的用途，其中所述节律紊乱是室上性节律紊乱。

合成伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸的加成盐的新方法

技术领域

本发明涉及合成式(I)的伊伐布雷定:



即 3-{3-[[(7S)-3,4-二甲氧基双环[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-苯并氮杂革-2-酮, 及其与药学上可接受的酸的加成盐和其水合物的工业合成方法。

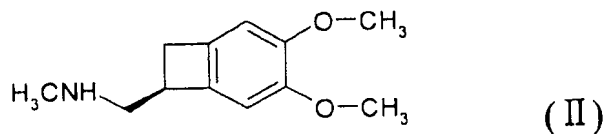
背景技术

伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸的加成盐、特别是盐酸盐, 有极具价值的药理学和治疗学特性, 特别是心律减慢特性, 使得这些化合物可以用于治疗或预防心肌局部缺血的各种临床症状, 例如心绞痛、心肌梗塞及伴随的节律紊乱, 以及用于包括节律紊乱、特别是室上性节律紊乱的各种病理, 同时还可用于治疗心力衰竭。

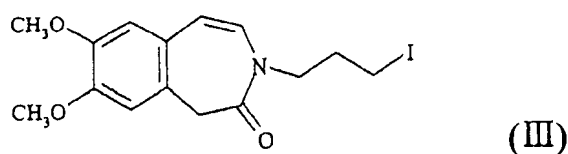
在欧洲专利说明书 EP 0534859 中已经描述了伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸的加成盐、特别是其盐酸盐的制备方法和治疗用途。

发明内容

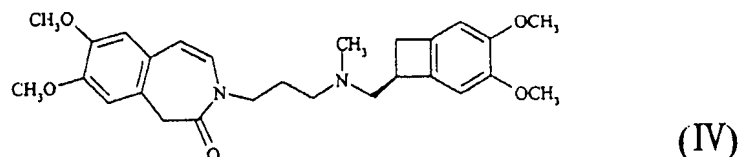
该专利说明书描述伊伐布雷定盐酸盐的合成, 即通过使式(II)化合物:



与式(III)化合物反应:



从而产生式(IV)化合物:



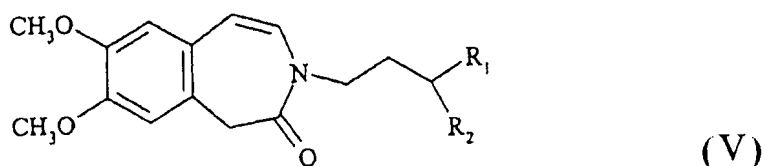
式(IV)化合物催化氢化产生伊伐布雷定, 然后将其转化成盐酸盐。

该方法的缺点在于伊伐布雷定盐酸盐的收率非常低, 三步总收率低于 17%。

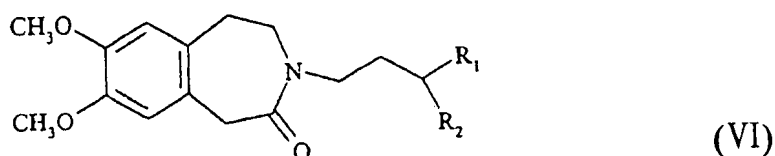
鉴于伊伐布雷定及其盐、特别是其盐酸盐的药学价值, 有必要通过有效的工业合成方法得到伊伐布雷定, 所述方法包括以最少的步骤和满意的收率得到伊伐布雷定及其盐, 特别是盐酸盐。

申请人现已开发出一种可由式(II)化合物的盐起始的以单一步骤、优异的收率得到伊伐布雷定盐的合成方法。

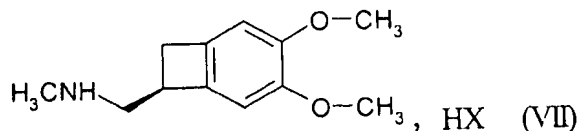
更具体地讲, 本发明涉及式(I)的伊伐布雷定、其与药学上可接受的酸的加成盐和其水合物的合成方法, 其特征在于使式(V)化合物:



其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同, 分别代表直链或支链(C_1 - C_8)烷氧基, 或与携带它们的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环, 经过催化氢化反应得到式(VI)化合物:



其中 R_1 和 R_2 如上定义, 在氢和催化剂的存在下, 使其与式(VII)化合物反应:



其中 HX 代表药学上可接受的酸,

在过滤除去催化剂并分离后,直接得到伊伐布雷定与酸 HX 的加成盐,当需要得到游离的伊伐布雷定时,使该加成盐任选经历碱的作用。

在药学上可接受的酸的实例中,包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、硝酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸和樟脑酸。

该方法使得由式(II)胺的相应盐开始以单一步骤、优良的纯度和很好的收率直接得到伊伐布雷定的加成盐、特别是其盐酸盐成为可能。

在用于式(V)化合物的氢化反应的催化剂中,可以是、但不限于钨、铂、镍、钌、铑以及它们的化合物,特别是负载的形式或氧化物形式。

用于式(V)化合物的氢化反应中的催化剂优选钨炭。

式(V)化合物的氢化反应的温度优选 20 - 100℃,更优选 40 - 80℃,特别优选 45 - 65℃。

在式(V)化合物的氢化反应期间的氢压力优选 1×10^5 帕斯卡 - 220×10^5 帕斯卡(1 巴约等于 10^5 帕斯卡),更优选 1×10^5 帕斯卡 - 100×10^5 帕斯卡,特别优选 1×10^5 帕斯卡 - 30×10^5 帕斯卡。

式(V)化合物的氢化反应优选在非酸性溶剂中进行。

在可用于式(V)化合物的氢化反应的优选非酸性溶剂中,可以是、但不限于乙酸酯类、醇类,优选乙醇、甲醇或异丙醇、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷和二甲基苯。

更有利的是,不分离式(VI)中间体化合物,将粗反应产物直接用于还原胺化反应。

在可用于式(VI)化合物和式(VII)化合物之间的还原胺化反应的催化剂中,可以是、但不限于钨、铂、镍、钌、铑以及它们的化合物,特别是负载的形式或氧化物形式。

用于式(VI)化合物和式(VII)化合物之间的还原胺化反应的催化剂优选钨炭。

在式(VI)化合物和式(VII)化合物之间的还原胺化反应的温度优选 30 - 120℃,更优选 40 - 100℃,特别优选 60 - 95℃。

在式(VI)化合物和式(VII)化合物之间的还原胺化反应期间的氢压力优选 1×10^5 帕斯卡 - 220×10^5 帕斯卡,更优选 1×10^5 帕斯卡 - 100×10^5 帕斯卡,特别优选 10×10^5 帕斯卡 - 60×10^5 帕斯卡。

在根据本发明的方法中, 优选使用的式(V)化合物和式(VI)化合物是式(Va)化合物和式(VIa)化合物, 特别是其中 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环的式(V)化合物和式(VI)化合物。

式(Va)化合物, 即其中 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成 1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环或 1,3-二氧庚环的式(V)化合物的特例, 以及式(VI)化合物是新化合物, 它们在化学或制药工业中、特别是在伊伐布雷定及其与药学上可接受的酸的加成盐的合成中, 可用作合成中间体, 由此它们构成了本发明的组成部分。

按照本发明优选的方法是使用式(VIIa)化合物, 即其中 HX 代表盐酸的式(VII)化合物的特例作为合成中间体, 由此产生式(Ia)的伊伐布雷定盐酸盐。

在上述情况下, 按照本发明的方法生成的伊伐布雷定盐酸盐的晶形为 α -形——其轮廓分明, 可完美再现, 并且就过滤、干燥、稳定性和方便配制而言, 这是特别有价值的特性。

该 α 晶形是新的, 并构成本发明的另一方面。

α 晶形的伊伐布雷定盐酸盐是通过下列粉末 X-射线衍射图表表征的, 用 PANalytical X'Pert Pro 衍射计与 X'Celerator 检测器测定并用射线位置(Bragg's 角度 2θ , 以度表示)、射线高度(以计数表示)、射线面积(以计数 $\times$ 度表示)、半高射线宽度(ray width at half-height) ("FWHM", 以度数表示)和晶面距离 d (以 $\text{\AA}$ 表示)来表示:

射线号	角度 2θ (度)	高度 (计数)	面积 (计数 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面间距离($\text{\AA}$)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478
11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310

17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

本发明还涉及包括作为活性组分的 α 晶形的伊伐布雷定盐酸盐与一种或多种合适的、惰性的无毒赋形剂的药物组合物。在本发明的药物组合物中，特别可提及的是那些适合口服、肠胃外(静脉或皮下)或经鼻给药的药物组合物，片剂或糖丸、舌下片剂、胶囊剂、锭剂、栓剂、霜剂、软膏剂、皮肤用凝胶剂、注射的制剂和可饮用的混悬液。

可用的剂量可以根据疾病的类型和程度、给药途径以及病人的年龄和体重而变化。剂量从1-500mg/日不等，可以分一次或多次给药。

具体的实施方式

用下列实施例说明本发明：

在下列实验条件下测定X-射线粉末衍射光谱：

- PANalytical X'Pert Pro 衍射计，X'Celerator 检测器，
- 电压 45 kV，强度 40 mA，
- 固定样品 θ - θ ，
- K β (Ni)滤光器，
- 入射光束和衍射束 Soller 狭缝：0.04rad，
- 发散狭缝定角：1/8°，
- 掩模：10 mm，
- 抗散射狭缝：1/4°，
- 测定模式：以 0.017°的增量连续从 3°到 30°，

- 每步测定时间: 19.7s,
- 总时间: 4 min 32 s,
- 测定速度: 0.108°/s,
- 测定温度: 环境温度

实施例1: α 晶型的3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基双环[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-苯并氮杂革-2-酮盐酸盐

将5.5kg的3-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基]-7,8-二甲氧基-1,3-二氢-2H-3-苯并氮杂革-2-酮、27.5 L的乙醇和550g的披钼炭装入高压釜中,先用氮、然后用氢吹洗后,加热至55℃并于此温度、在 5×10^5 帕斯卡压力下氢化,直到吸收了理论量的氢。

返回至环境温度,释放高压釜中的压力。

然后加入4kg的(7S)-3,4-二甲氧基双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基]-N-甲基甲氨盐、11 L乙醇、5.5 L水和1 kg披钼炭。

先用氮、然后用氢吹洗,加热至85℃并于此温度、在 30×10^5 帕斯卡的压力下氢化,直到吸收了理论量的氢。

返回至环境温度并排空高压釜,过滤反应混合物,然后蒸馏除去溶剂,通过从甲苯/1-甲基-2-吡咯烷酮混合物中结晶分离伊伐布雷定盐酸盐。

由此以85%的收率和高于99%的化学纯度得到伊伐布雷定盐酸盐。

X-射线粉末衍射图

通过对比下表中的射线给出 α 晶形伊伐布雷定盐酸盐 X-射线粉末衍射图(衍射角)

射线号	角度 2θ (度)	高度 (计数)	面积 (计数 $\times$ 度)	FWHM (度)	晶面距离(Å)
1	4.1	1341	177	0.1338	21.486
2	7.7	1266	146	0.1171	11.440
3	8.1	1325	197	0.1506	10.923
4	10.4	1630	161	0.1004	8.488
5	11.8	753	87	0.1171	7.473
6	12.1	292	29	0.1004	7.301
7	13.2	917	106	0.1171	6.709
8	13.8	875	130	0.1506	6.423
9	15.3	281	37	0.1338	5.790
10	16.2	816	108	0.1338	5.478

11	16.5	2784	459	0.1673	5.381
12	17.4	1308	129	0.1004	5.106
13	18.1	455	52	0.1171	4.885
14	19.4	223	37	0.1673	4.569
15	20.2	3282	487	0.1506	4.389
16	20.6	305	45	0.1506	4.310
17	21.3	550	91	0.1673	4.165
18	21.9	1266	230	0.184	4.050
19	22.4	416	41	0.1004	3.972
20	23.0	262	35	0.1338	3.861
21	23.3	184	27	0.1506	3.814
22	24.4	309	51	0.1673	3.651
23	25.0	362	72	0.2007	3.566
24	25.7	1076	142	0.1338	3.459
25	26.5	2925	579	0.2007	3.363
26	26.8	821	135	0.1673	3.325
27	27.8	488	97	0.2007	3.212
28	28.4	620	123	0.2007	3.142
29	29.2	428	56	0.1338	3.057

实施例2：药物组合物

每片含5mg的伊伐布雷定碱的1000片药物的配方如下：

实施例1的化合物	5.39 g
玉米淀粉	20 g
无水胶体二氧化硅	0.2 g
甘露醇	63.91 g
PVP	10 g
硬脂酸镁	0.5 g。