



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101851204 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 13

(21) 申请号 201010154687. 6

(22) 申请日 2010. 03. 31

(30) 优先权数据

09/01556 2009. 03. 31 FR

(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 A·德辛斯

B·塞尔基茨

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 陈润杰

(51) Int. Cl.

C07D 223/16 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1683341 A, 2005. 10. 19, 全文.

US 5296482 A, 1994. 03. 22, 全文.

CN 1699331 A, 2005. 11. 23, 全文.

Guilhem Rousselet 等. Copper(I)-Induced Addition of Amines to Unactivated Nitriles: The First General One-Step Synthesis of A&yl Amidines. 《Tetrahedron Letters》. 1993, 第 34 卷 (第 40 期), 6395-6398.

Andreas Bomhard 等. Specific Bradycardic Agents. 2. Heteroaromatic Modifications in the Side Chain of Specific Bradycardic Benzazepinones: Chemistry, Pharmacology, and Structure-Activity Relationships. 《J. Med. Chem. 》. 1991, 第 34 卷 (第 3 期), 942-947.

审查员 刘卫东

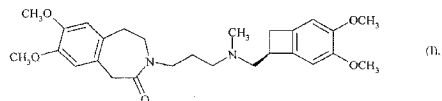
权利要求书 3 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

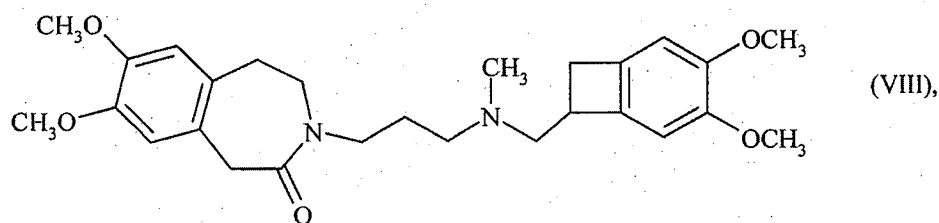
伊伐布雷定及其与可药用酸的加成盐的合成方法

(57) 摘要

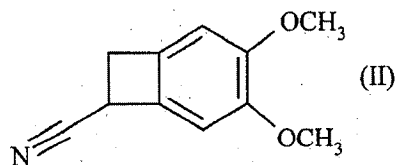
合成式 (I) 的伊伐布雷定及其与可药用酸的加成盐的方法。



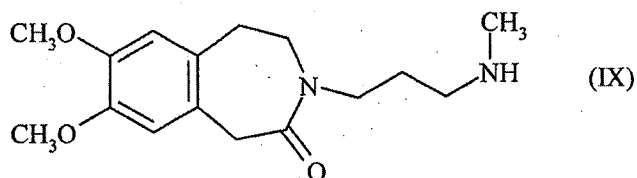
1. 外消旋体或旋光体形式的式 (VIII) 化合物的合成方法：



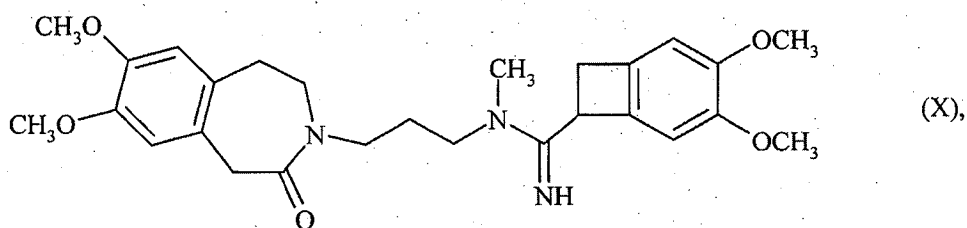
其特征在于：将外消旋体或旋光体的式 (II) 化合物：



与式 (IX) 化合物：

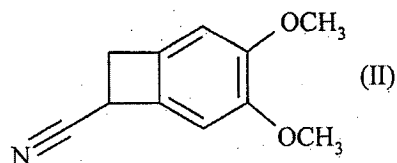


在过渡金属或镧系元素的盐的存在下、在溶剂中反应，
以产生外消旋体或旋光体形式的式 (X) 化合物：

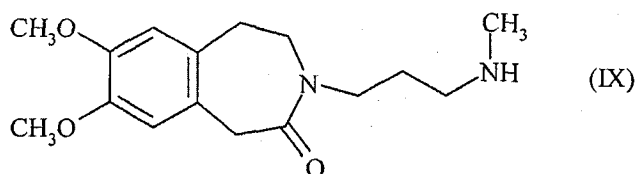


将该式 (X) 化合物通过供氢剂的作用转化成式 (VIII) 化合物。

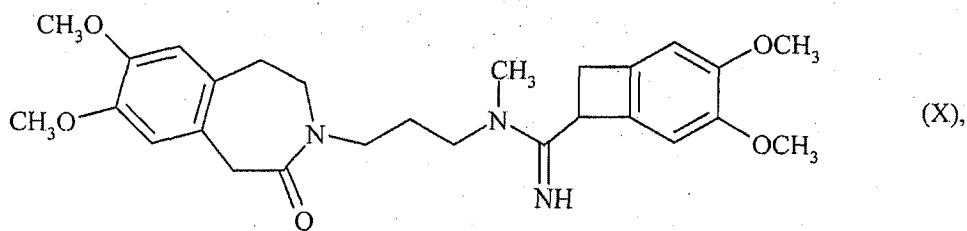
2. 合成式 (I) 的伊伐布雷定及其可药用酸加成盐的方法，其特征在于：
将 (S) 构型的式 (II) 化合物：



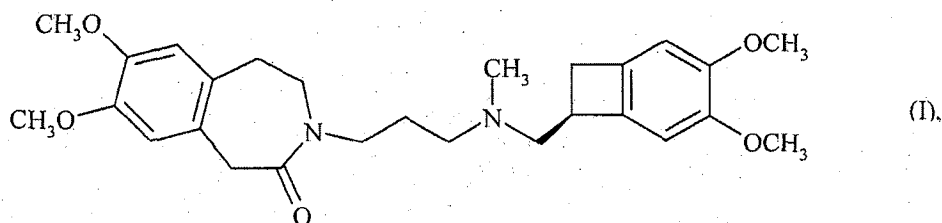
与式 (IX) 化合物：



在过渡金属或镧系元素的盐的存在下、在溶剂中反应，
以产生旋光体形式的式 (X) 化合物：

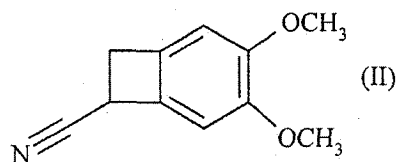


将该式 (X) 化合物通过供氢剂的作用转化成式 (I) 伊伐布雷定：

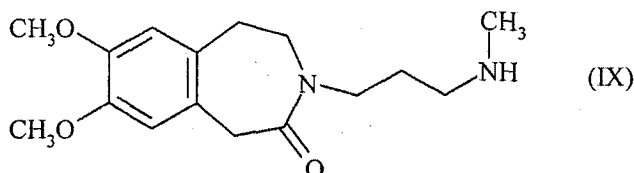


可将该式 (I) 伊伐布雷定转化成其与可药用酸的加成盐,所述可药用酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸和樟脑酸。

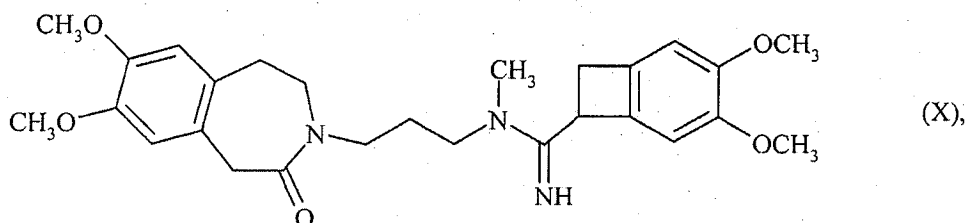
3. 合成式 (I) 的伊伐布雷定及其可药用酸加成盐的方法,其特征在于:将外消旋体形式的式 (II) 化合物:



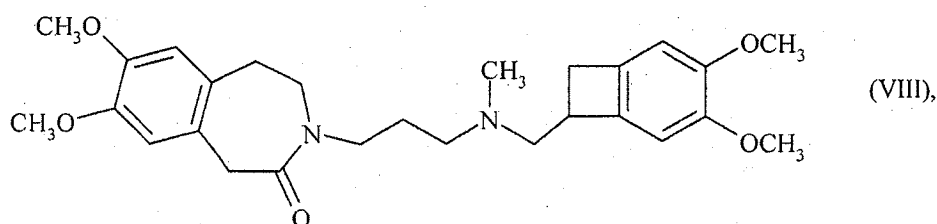
与式 (IX) 化合物:



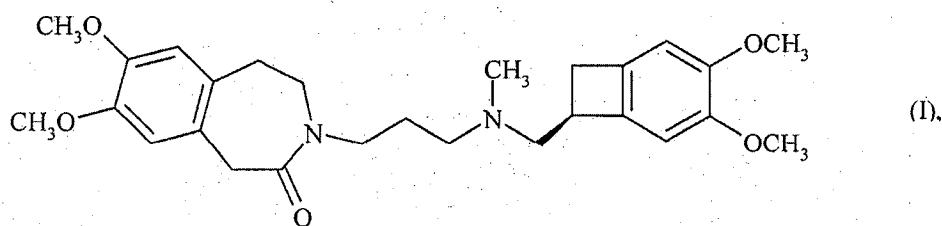
在过渡金属或镧系元素的盐的存在下、在溶剂中反应,
以产生外消旋体形式的式 (X) 化合物:



将该式 (X) 化合物通过供氢剂的作用转化成式 (VIII) 化合物,



随后进行以外消旋体获得的式 (VIII) 化合物的光学拆分步骤,以产生式 (I) 伊伐布雷定:



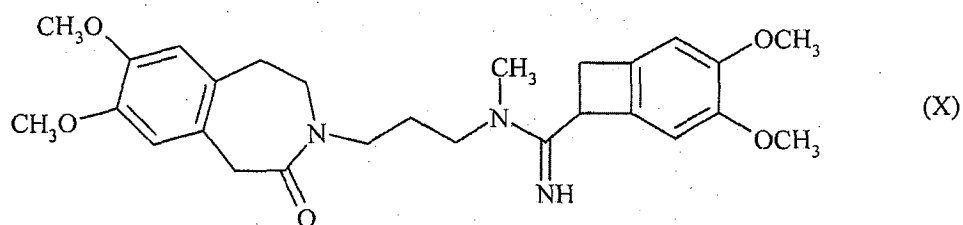
可将该式 (I) 伊伐布雷定转化成其与可药用酸的加成盐,所述可药用酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸和樟脑酸。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的合成方法,其特征在于:用于进行式 (II) 化合物与式 (IX) 化合物之间反应的过渡金属或镧系元素的盐选自氯化铜 (I)、溴化铜 (I)、碘化铜 (I)、三氟甲磺酸钪 (III)、三氟甲磺酸镧 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸钆 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸铈 (III) 和三氟甲磺酸铈 (III)。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的合成方法,其特征在于:用于进行式 (II) 化合物与式 (IX) 化合物之间反应的溶剂选自醇类溶剂、二甲基亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺和 N- 甲基吡咯烷酮。

6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的合成方法,其特征在于:所用供氢剂选自硼氢化钠、氰基硼氢化钠、配合物硼烷-吗啉和配合物硼烷-二甲胺。

7. 外消旋体或旋光体形式的式 (X) 化合物:

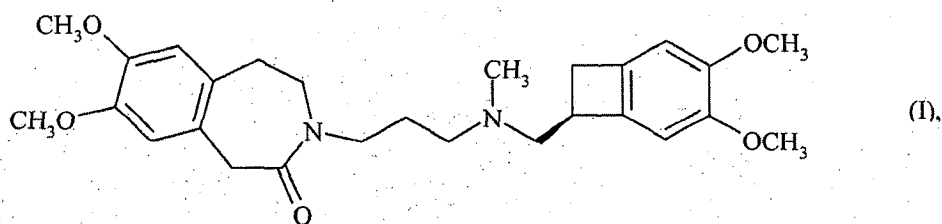


伊伐布雷定及其与可药用酸的加成盐的合成方法

[0001] 本发明涉及式 (I) 伊伐布雷定 (ivabradine) 或 3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二氢 [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、其与可药用酸的加成盐及其水合物的

[0002] 合成方法：

[0003]

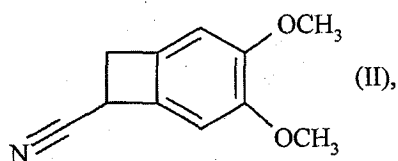


[0004] 伊伐布雷定及其与可药用酸的加成盐、更特别是其盐酸盐, 具有非常有价值的药理和治疗特性, 尤其是心动过缓性质, 使那些化合物可用于治疗或预防心肌缺血的各种临床表现如心绞痛、心肌梗死和相关的节律紊乱, 并且还用于涉及节律紊乱、尤其是室上性节律紊乱的各种病理学, 和心力衰竭。

[0005] 伊伐布雷定及其与可药用酸的加成盐、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 EP 0 534 859 中描述。

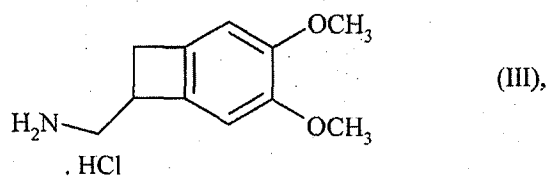
[0006] 该专利说明书描述了由式 (II) 化合物开始合成伊伐布雷定盐酸盐：

[0007]



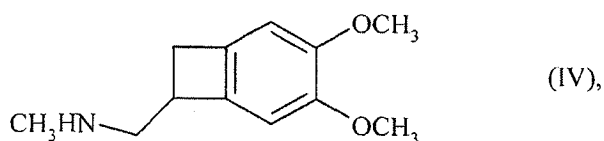
[0008] 将该式 (II) 化合物进行还原反应, 以产生式 (III) 化合物：

[0009]



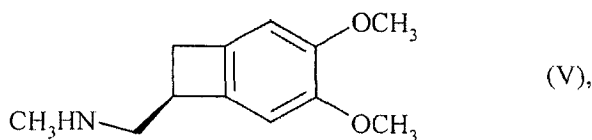
[0010] 将该式 (III) 化合物转化成式 (IV) 化合物：

[0011]



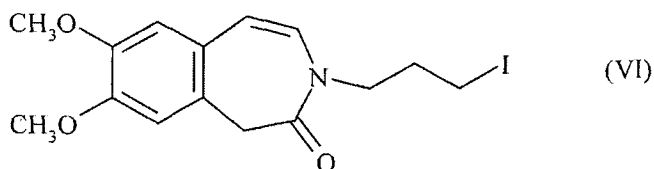
[0012] 将该式 (IV) 化合物拆分以产生式 (V) 化合物：

[0013]



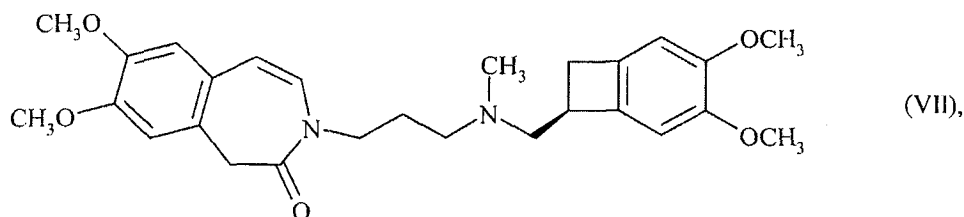
[0014] 将该式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物反应：

[0015]



[0016] 以产生式 (VII) 化合物：

[0017]



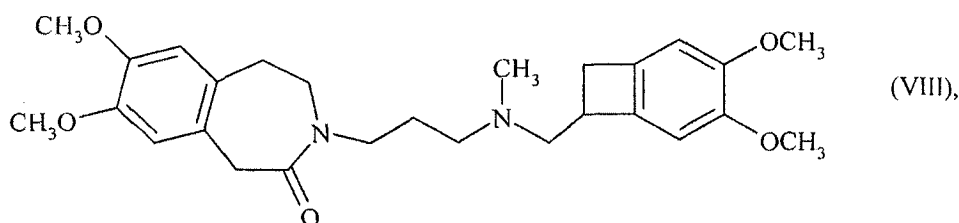
[0018] 将该式 (VII) 化合物催化氢化, 产生伊伐布雷定, 然后将其转化成其盐酸盐。

[0019] 所述合成路线的缺点在于其导致伊伐布雷定的收率仅大约为 0.5%。

[0020] 鉴于此化合物的药学价值, 重要的是能够通过有效合成方法获得该化合物, 导致优良收率的伊伐布雷定。

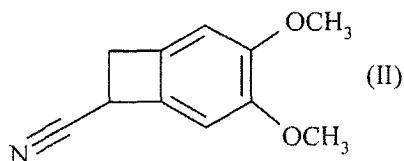
[0021] 本发明涉及外消旋体或旋光体形式的式 (VIII) 化合物的合成方法：

[0022]



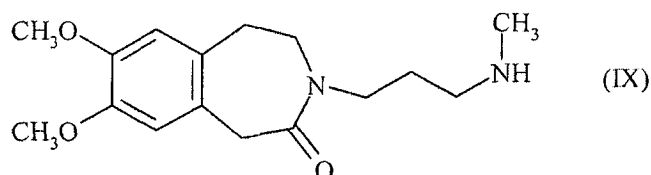
[0023] 其特征在于：将外消旋体或旋光体形式的式 (II) 化合物：

[0024]



[0025] 与式 (IX) 化合物,

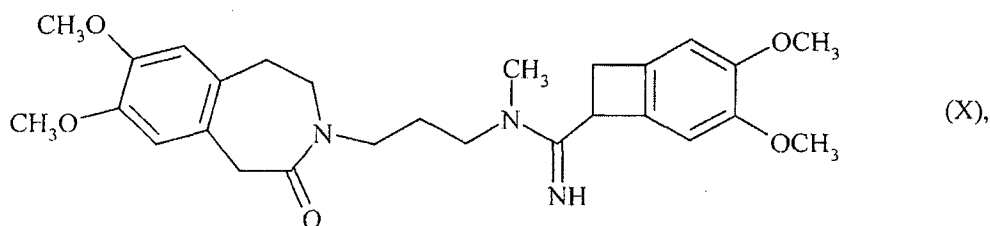
[0026]



[0027] 在过渡金属或镧系元素的盐存在下、在溶剂中反应,

[0028] 产生外消旋体或旋光体形式的式 (X) 化合物：

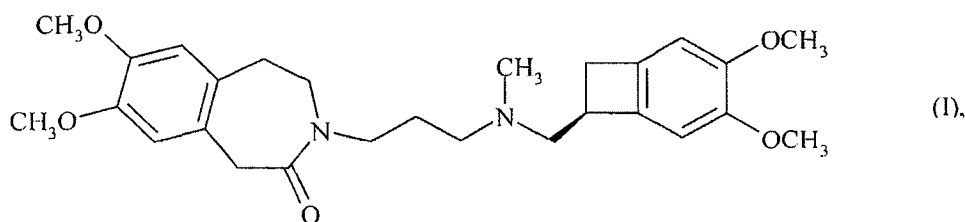
[0029]



[0030] 将该式 (X) 化合物通过供氢剂 (hydride donor agent) 的作用转化成式 (VIII) 化合物。

[0031] 在本发明的一个优选实施方案中, 式 (II) 化合物为旋光体, 更特别是 (S) 构型。然后该式 (X) 化合物与所述供氢剂的反应的产物为式 (I) 伊伐布雷定, 式 (VIII) 化合物的一个具体实例:

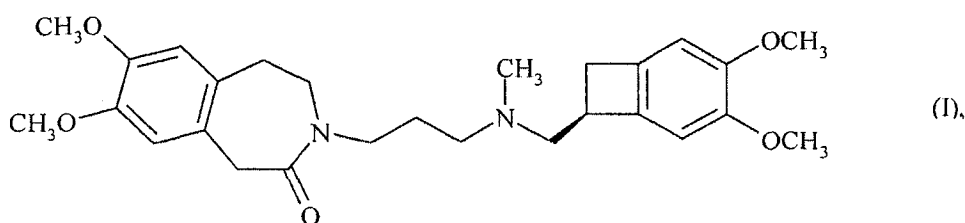
[0032]



[0033] 该式 (I) 伊伐布雷定可任选地转化成其与可药用酸的加成盐及其水合物, 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。

[0034] 在本发明的另一个优选实施方案中, 式 (II) 化合物为外消旋体。该式 (X) 化合物与所述供氢剂的反应之后进行以外消旋体获得的式 (VIII) 化合物的光学拆分步骤, 以产生式 (I) 伊伐布雷定:

[0035]



[0036] 式 (I) 伊伐布雷定可任选地转化成其与有可药用酸的加成盐及其水合物, 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。

[0037] 在可用于进行式 (II) 化合物与式 (IX) 化合物之间反应的过渡金属或镧系元素的盐中, 可以提及但不限于: 氯化铜 (I)、溴化铜 (I)、碘化铜 (I)、三氟甲磺酸钪 (III)、三氟甲磺酸镧 (III)、三氟甲磺酸铈 (III)、三氟甲磺酸钕 (III)、三氟甲磺酸钐 (III)、三氟甲磺酸铕 (III)、三氟甲磺酸钆 (III)、三氟甲磺酸铽 (III)、三氟甲磺酸镱 (III)、三氟甲磺酸铟 (III)、三氟甲磺酸铊 (III) 和三氟甲磺酸镱 (III)。

[0038] 优选用于进行式 (II) 化合物与式 (IX) 化合物之间反应的过渡金属盐为氯化铜 (I)。

[0039] 在可用于进行式 (II) 化合物与式 (IX) 化合物之间反应的溶剂中, 可以提及但不

限于：

[0040] - 醇类溶剂，尤其是甲醇、乙醇和异丙醇；

[0041] - 二甲基亚砷 (DMSO)；

[0042] -N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)；

[0043] -N- 甲基吡咯烷酮 (NMP)。

[0044] 优选用于进行式 (II) 化合物与式 (IX) 化合物之间反应的溶剂为甲醇。

[0045] 在可用于将式 (X) 化合物转化成式 (VIII) 化合物的供氢剂中，可以提及但不限于硼氢化钠、氰基硼氢化钠以及配合物硼烷-吗啉和硼烷-二甲胺。

[0046] 优选用于将式 (X) 化合物转化成式 (VIII) 化合物的供氢剂为硼氢化钠。

[0047] 在可用于将式 (X) 化合物转化成式 (VIII) 化合物的溶剂中，可以提及但不限于：

[0048] - 醇类溶剂，尤其是甲醇、乙醇和异丙醇；

[0049] -N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)；

[0050] -N- 甲基吡咯烷酮 (NMP)。

[0051] 外消旋体或旋光体形式的式 (X) 化合物为新产物，其可用作化学或药学工业的合成中间体，尤其在伊伐布雷定、其与可药用酸的加成盐及其水合物的合成中，由此它们形成本发明的完整部分。

[0052] 以下实施例说明了本发明。

[0053] 所用缩写词列表：

[0054] IR：红外线

[0055] 实施例 1：3-{3-[(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

[0056] 步骤 1：N-[3-(7,8-二甲氧基-2-氧代-1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂**草**-3-基)丙基]-3,4-二甲氧基-N-甲基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲脒(carboximidamide)

[0057] 在氮气下，将 2g (10.6mmol) 3,4-二甲氧基二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲脒溶于 10mL 甲醇。向所得溶液中加入 1.3g (12.7mmol, 1.2 当量) 氯化铜 (I) (纯度 99%)。然后逐滴加入溶于 20mL 甲醇中的 4.6g (15.9mmol, 1.5 当量) 7,8-二甲氧基-3-[3-(甲基)丙基]-1,3,4,5-四氢-2H-3-苯并氮杂**草**-2-酮。回流加热 24 小时。冷却至 0℃，加入浓盐酸直至 pH 为 2，搅拌 10 分钟以使铜盐解络。然后通过加入 20% 氢氧化钠水溶液将 pH 调至 8。水相用二氯甲烷萃取，经 MgSO₄ 干燥，过滤，然后蒸发至干。获得含有 35% 期望产物和 21% 初始胺的 6.4g 棕色油。该油不经纯化用于下述步骤。

[0058] 步骤 2：3-{3-[(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

[0059] 将步骤 1 中获得的 6.4g 产物溶于 65mL 甲醇。然后在 25℃ 加入 481mg (12.7mmol, 1.2 当量) 硼氢化钠。在环境温度搅拌过夜。加入 26mL 20% 氢氧化钠水溶液和 100mL 二氯甲烷，剧烈搅拌 15 分钟。有机相用水洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤，然后蒸发至干。获得 6.6g 油，通过 300g 二氧化硅的快速色谱法 (洗脱剂 = 二氯甲烷 / 乙醇 / NH₄OH : 90/10/1) 纯化。获得 1.6g 油状标题产物，其在环境温度结晶。

[0060] 收率 = 33% (经过 2 个步骤)

[0061] IR(纯): $\nu = 1633, 831, 672 \text{ cm}^{-1}$

[0062] 实施例 2: 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

[0063] 将上述实施例中所获得的 2.1g 外消旋化合物在装有 2.1kg **Chiralpak®AD** 相 (粒径 20 μm) 的 60cm×60mm 柱上分离。所用的洗脱剂为 50mL/min 流速的乙醇/乙腈/二乙胺 (10/90/0.1 体积比) 的混合物。在 280nm 波长使用相关的紫外检测器。

[0064] 获得 0.95g 白色饼状的 (R) 构型对映体, 以及随后的 0.95g 也为白色饼状的 (S) 构型对映体。

[0065] 然后, 依照专利说明书 EP 0 534 859 (实施例 2 步骤 E) 中所述的程序, 获得 (S) 构型对映体的盐酸盐。