



(21)申請案號：099109448

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.: C07D223/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/31 法國

09/01556

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：培里昂 尚 路易 PEGLION, JEAN-LOUIS (FR)；德賽寧 艾美 DESSINGES, AIMEE (FR)；塞奇茲 巴納德 SERKIZ, BERNARD (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 0534859A1

EP 1598333A1

WO 2005/110993A1

Bomhard et al, Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 34, p942-947

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 0 頁

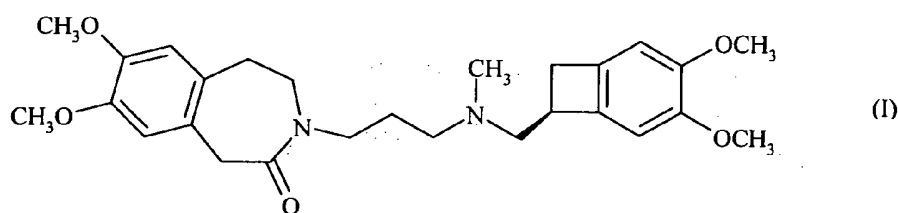
(54)名稱

合成依伐布雷定 (IVABRADINE) 及其與醫藥上可接受酸之加成鹽之新穎方法

NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF IVABRADINE AND ADDITION SALTS THEREOF WITH A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID

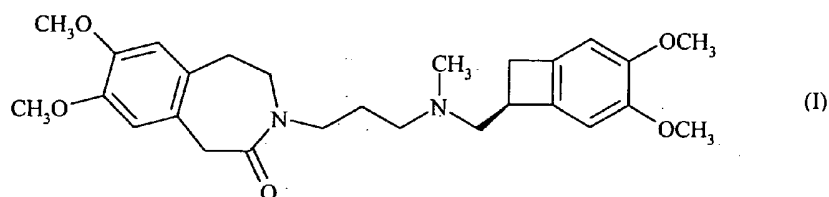
(57)摘要

本發明係關於一種方法，其係用以合成式(I)之依伐布雷定(IVABRADINE)：



及其與醫藥上可接受酸之加成鹽。

Process for the synthesis of ivabradine of formula (I) :

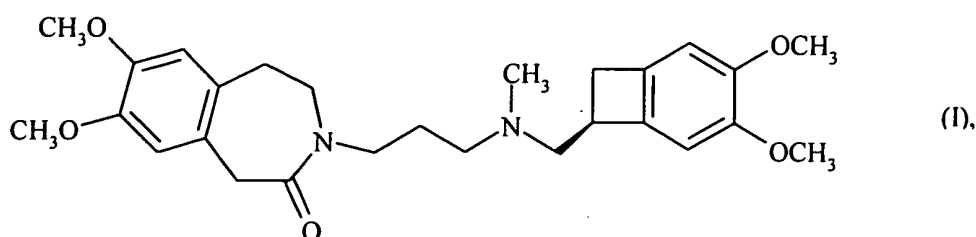


and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種方法，其係用以合成式(I)之依伐布雷定(ivabradine)



或 3-{3-[{[(7S)-3,4-二甲氧基雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基]甲基}(甲基)胺基]-丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮、其與醫藥上可接受酸之加成鹽、及其水合物。

【先前技術】

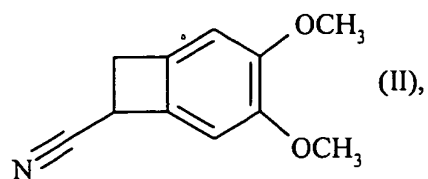
依伐布雷定及其醫藥上可接受酸之加成鹽(且更明確言之，係指其氫氯酸鹽)具有非常有價值之藥理學及治療性質，特別是心搏徐緩的性質，使得該等化合物可適用於治療或預防心肌局部缺血之多種臨床病症，諸如心絞痛、心肌梗塞及相關之節律紊亂，及亦適用於治療或預防涉及節律紊亂之多種病症(特定言之上心室節律紊亂)及心臟衰竭。

依伐布雷定及其醫藥上可接受酸之加成鹽(且更明確言之，係其氫氯酸鹽)，已闡述於歐洲專利說明書EP 0 534 859中。

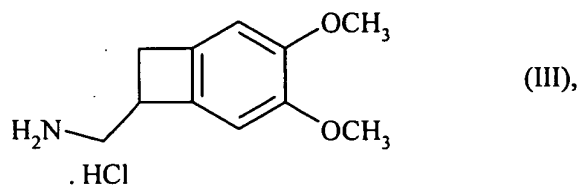
該專利說明書所闡述之依伐布雷定氫氯酸鹽之合成法係

[S]

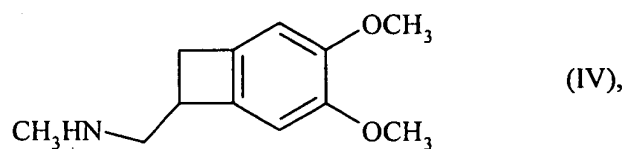
以式(II)化合物為起始物：



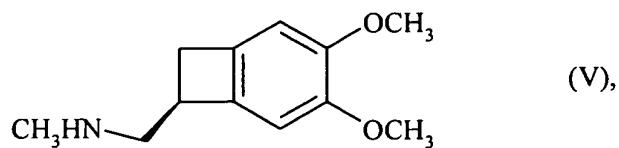
令其發生還原反應，可產生式(III)化合物：



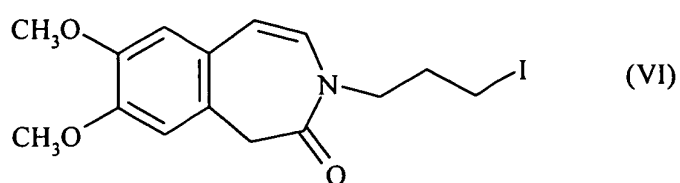
將其轉變成式(IV)化合物：



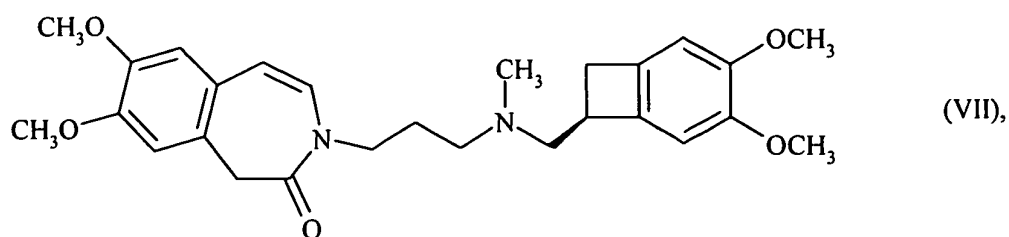
將其解析，產生式(V)化合物：



令其與式(VI)化合物反應：



產生式(VII)化合物：



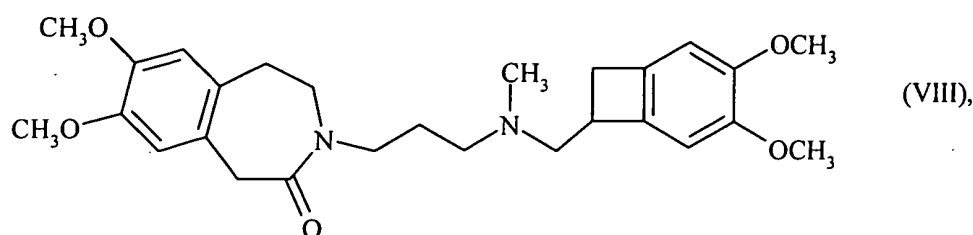
將其進行催化性氫化作用，產生依伐布雷定，隨後將依伐布雷定轉變成其氫氯酸鹽。

該合成路徑之缺點為其產生依伐布雷定之產率僅為0.5%。

就該化合物之醫藥價值之觀點上而言，能夠藉由一種以較高產率產生依伐布雷定之高效合成法來獲得依伐布雷定是重要的。

【發明內容】

本發明係關於一種用以合成呈消旋或光學活性形式之式(VIII)化合物之方法：

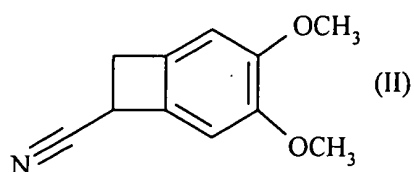


其特徵為：

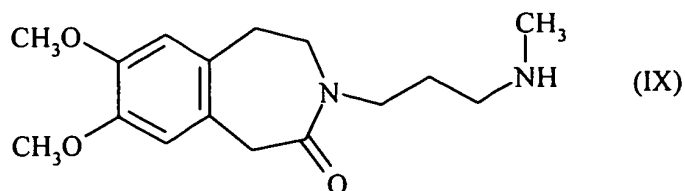
於過渡金屬鹽或鎳系元素鹽存在下，

在溶劑中，

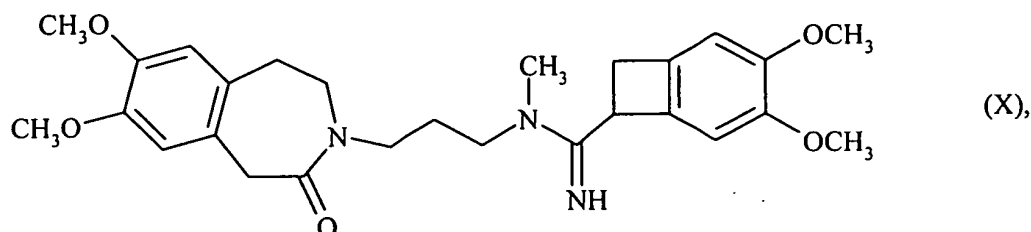
將呈消旋或光學活性形式之式(II)化合物：



與式(IX)化合物反應：



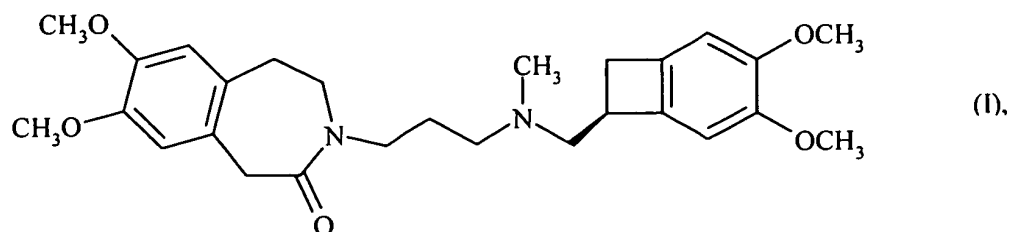
產生呈消旋或光學活性形式之式(X)化合物：



藉由氫化物供體劑之作用，將其轉變成式(VIII)化合物。

【實施方式】

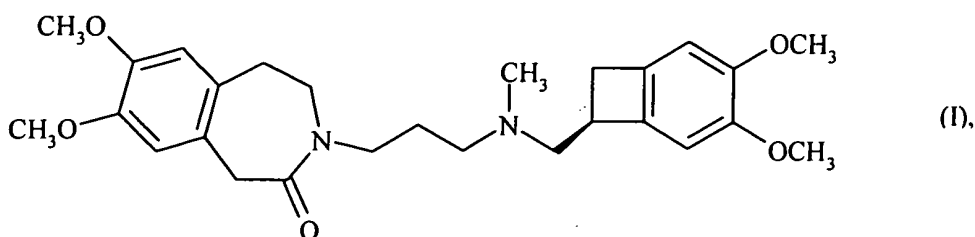
在本發明一較佳實施例中，式(II)化合物係呈光學活性形式，更特定言之係呈(S)組態。式(X)化合物與氫化物供體劑之反應之產物為式(I)依伐布雷定(IVABRADINE)，其係式(VIII)化合物之特別例子：



其可視需要使用選自下列之醫藥上可接受酸轉變成其加成鹽：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸及樟腦酸，及轉變成其水合物。

在本發明另一項較佳實施例中，式(II)化合物係呈消旋

形式。令式(X)化合物與氫化物供體劑反應，隨後將所獲之呈消旋形式之式(VIII)化合物進行光學解析，產生式(I)依伐布雷定：



其可視需要使用選自下列之醫藥上可接受酸轉變成其加成鹽：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸及樟腦酸，及轉變成其水合物。

可用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的過渡金屬鹽或鑰系元素鹽係指但不限於：氯化亞銅(I)、溴化亞銅(I)、碘化亞銅(I)、三氟甲磺酸銦(III)、三氟甲磺酸鑰(III)、三氟甲磺酸鐳(III)、三氟甲磺酸釷(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸釷(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸鈾(III)及三氟甲磺酸鈾(III)。

用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的較佳過渡金屬鹽為氯化亞銅(I)。

可用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的溶劑係指但不限於：

- 類溶劑，特別是甲醇、乙醇及異丙醇；

- 二甲基亞砜(DMSO)；
- *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)；
- *N*-甲基吡咯啉酮(NMP)。

用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的較佳溶劑為甲醇。

可用於將式(X)化合物轉變成式(VIII)化合物的氫化物供體劑係指但不限於四氫硼化鈉、氰硼氫化鈉及甲硼烷-嗎啉及甲硼烷-二甲基胺之複合物。

用於將式(X)化合物轉變成式(VIII)化合物的較佳氫化物供體劑為四氫硼化鈉。

可用於將式(X)化合物轉變成式(VIII)化合物的溶劑係指但不限於：

- 醇類溶劑，特別是甲醇、乙醇及異丙醇；
- *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)；
- *N*-甲基吡咯啉酮(NMP)。

呈消旋或光學活性形式之式(X)化合物為新穎產物，其可作為化學或醫藥產業(特別是在合成依伐布雷定、其與醫藥上可接受酸之加成鹽及其水合物)之合成中間體，因此構成本發明之整體部分。

以下實例闡述本發明。

所用縮寫列表：

IR：紅外線

實例1：3-{3-[[[(3,4-二甲氧基雙環[4.2.0]辛烷-1,3,5-三烯-7-基)甲基](甲基)胺基]丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-



2H-3-苯并氮呋-2-酮

步驟 1： N-[3-(7,8-二甲氧基-2-側氧基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-基)丙基]-3,4-二甲氧基-N-甲基雙環[4.2.0]辛烷-1,3,5-三烯-7-甲脒

氮氣下，將 2 g(10.6 mmol)3,4-二甲氧基雙環[4.2.0]辛烷-1,3,5-三烯-7-甲脒溶解於 10 mL 甲醇中。向所得溶液添加 1.3 g(12.7 mmol, 1.2 當量)氯化亞銅(I)(純度 99%)，隨後逐滴添加溶解於 20 mL 甲醇中之 4.6 g(15.9 mmol, 1.5 當量)7,8-二甲氧基-3-[3-(甲基胺基)丙基]-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮。於回流下加熱 24 小時。冷卻至 0℃，添加濃氫氯酸，直至 pH 為 2，並攪拌 10 分鐘，以使銅鹽解錯合。藉由添加 20% 氫氧化鈉水溶液，使 pH 達 8。利用二氯甲烷萃取水相，經過 MgSO₄ 乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。可獲得含 35% 預期產物與 21% 起始物胺混合之 6.4 g 棕色油狀物。該油狀物未經純化即用於後續步驟。

步驟 2： 3-{3-[[3-(3,4-二甲氧基雙環[4.2.0]辛烷-1,3,5-三烯-7-基)甲醇](甲基)胺基]-丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮

將獲自步驟 1 之 6.4 g 產物溶解於 65 mL 甲醇中。隨後於 25℃ 下，添加 481 mg(12.7 mmol, 1.2 當量)四氫硼化鈉。於室溫下攪拌一夜。添加 26 mL 20% 氫氧化鈉水溶液及 100 mL 二氯甲烷，並劇烈攪拌 15 分鐘。以水洗滌有機相，經過 MgSO₄ 乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。將所獲得之 6.6 g 油狀物於 300 g 砂石上(沖提液=二氯甲烷/乙醇/NH₄OH：

[S]

90/10/1)，藉由快速層析純化。可獲得呈油狀物狀之1.6 g 標題產物，其於周溫下結晶。

產率=33%(經過兩個步驟)

IR(純度)： $\nu=1633$ 、 831 、 672 cm^{-1} 。

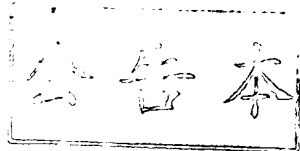
實例2：3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基雙環[4.2.0]辛烷-1,3,5-三烯-7-基]甲基}(甲基)胺基]丙基}-7,8-二甲氧基-1,3,4,5-四氫-2H-3-苯并氮呋-2-酮氫氣鹽

於填充2.1 kg Chiralpak® AD相(粒徑20 μm)之60 cm×60 mm管柱上，分離出獲自上述實例之2.1 g消旋化合物。所用沖提液為乙醇/乙腈/二乙基胺(體積比為10/90/0.1)混合物，流速為50 mL/min。於波長280 nm下使用與之相連之紫外線檢測器。

獲得0.95 g呈白色蛋糖霜形式之(*R*)組態對映異構體，且隨後為0.95 g亦呈白色蛋糖霜形式之(*S*)組態對映異構體。

隨後根據專利說明書EP 0 534 859(實例2，步驟E)中所述之製程獲得(*S*)組態對映異構體之氫氣酸鹽。





發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99109448

※ 申請日：99.3.29

※ IPC 分類：~~C07D; C07B~~

C07D223/14

(2005.01)

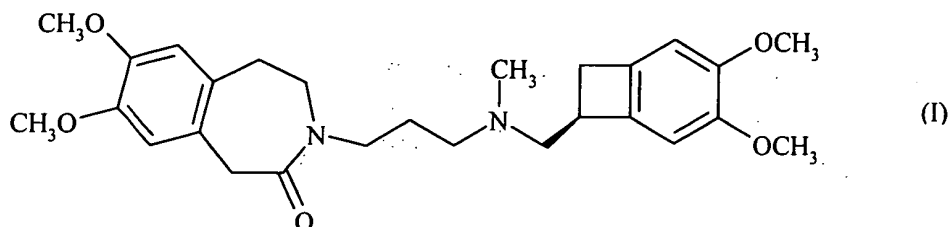
一、發明名稱：(中文/英文)

合成依伐布雷定(IVABRADINE)及其與醫藥上可接受酸之加成鹽之新穎方法

NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF IVABRADINE AND ADDITION SALTS THEREOF WITH A PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE ACID

二、中文發明摘要：

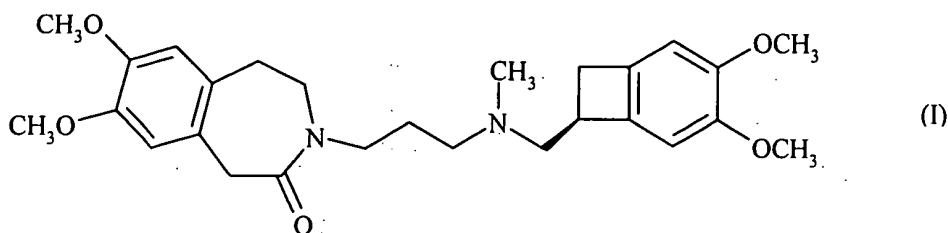
本發明係關於一種方法，其係用以合成式(I)之依伐布雷定(IVABRADINE)：



及其與醫藥上可接受酸之加成鹽。

三、英文發明摘要：

Process for the synthesis of ivabradine of formula (I) :



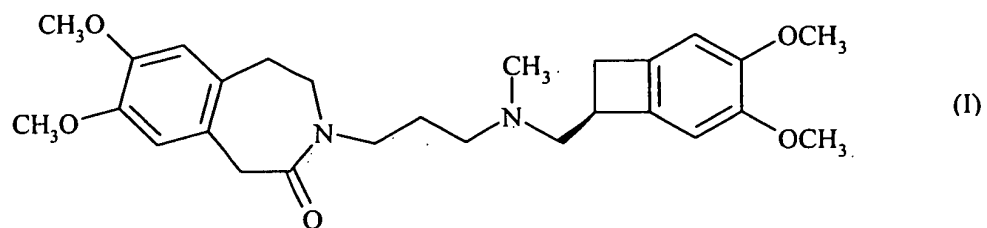
and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

[S]

四、指定代表圖：

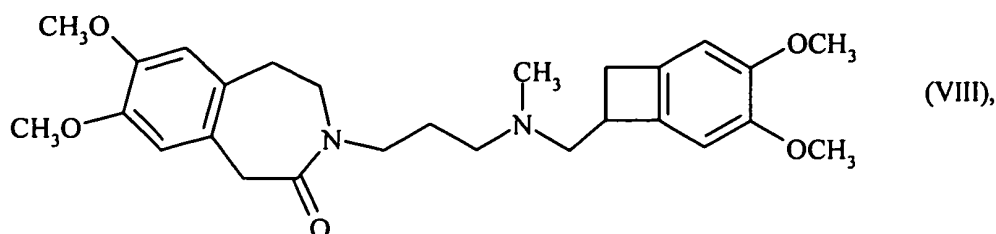
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

七、申請專利範圍：

1. 一種方法，其係用以合成呈消旋或光學活性形式之式(VIII)化合物：

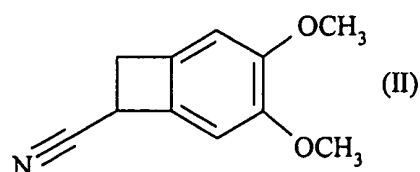


其特徵為：

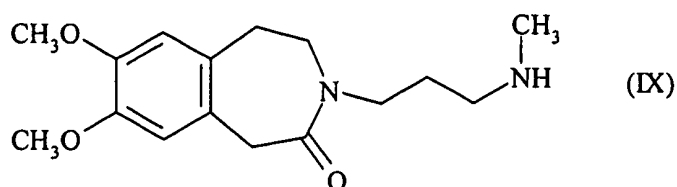
於過渡金屬鹽或銅系元素鹽存在下，

在溶劑中，

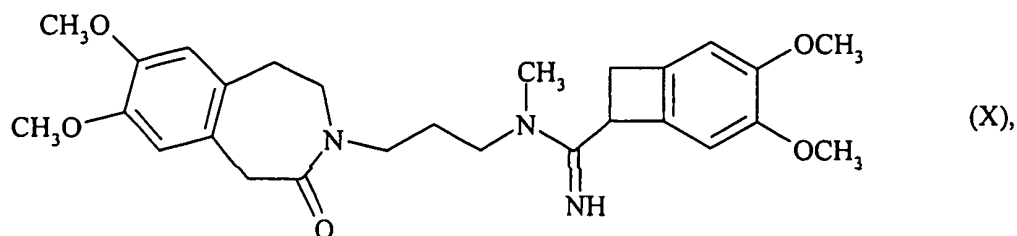
令呈消旋或光學活性形式之式(II)化合物：



與式(IX)化合物反應：

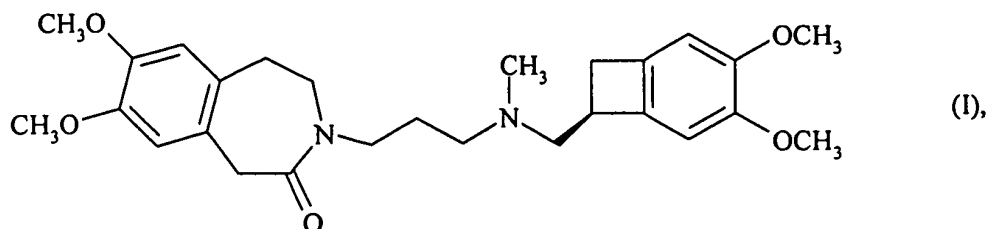


產生呈消旋或光學活性形式之式(X)化合物：



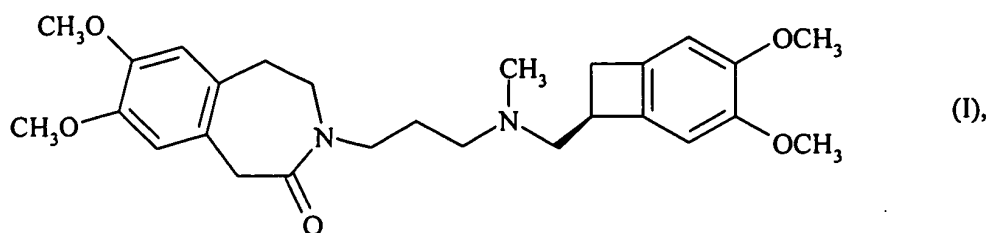
藉由氫化物供體劑之作用，將其轉變成式(VIII)化合物。

2. 如請求項1之方法，其特徵為式(II)化合物係呈(S)組態，且式(X)化合物與氫化物供體劑之反應之產物為式(I)依伐布雷定(IVABRADINE)，其係式(VIII)化合物之一：



其可使用選自下列之醫藥上可接受酸轉變成其加成鹽：
氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸及樟腦酸，及轉變成其水合物。

3. 如請求項1之方法，其特徵為式(II)化合物係呈消旋形式，且令式(X)化合物與氫化物供體劑反應之後，將所獲之呈消旋形式之式(VIII)化合物光學解析，產生式(I)依伐布雷定：



其可使用選自下列之醫藥上可接受酸轉變成其加成鹽：
氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸

酸及樟腦酸，及轉變成其水合物。

4. 如請求項1至3中任一項之方法，其特徵為用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的過渡金屬鹽或銅系元素鹽係選自氯化亞銅(I)、溴化亞銅(I)、碘化亞銅(I)、三氟甲磺酸銦(III)、三氟甲磺酸銅(III)、三氟甲磺酸鐳(III)、三氟甲磺酸釷(III)、三氟甲磺酸鈷(III)、三氟甲磺酸鈔(III)、三氟甲磺酸鈦(III)、三氟甲磺酸鎢(III)、三氟甲磺酸鈹(III)、三氟甲磺酸鎢(III)、三氟甲磺酸鈹(III)、三氟甲磺酸鎢(III)、三氟甲磺酸鈹(III)及三氟甲磺酸鎢(III)。
5. 如請求項1至3中任一項之方法，其特徵為用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的溶劑係選自醇類溶劑、二甲基亞砷、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮。
6. 如請求項5之方法，其特徵為用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的過渡金屬鹽或銅系元素鹽係選自氯化亞銅(I)、溴化亞銅(I)、碘化亞銅(I)、三氟甲磺酸銦(III)、三氟甲磺酸銅(III)、三氟甲磺酸鐳(III)、三氟甲磺酸釷(III)、三氟甲磺酸鈷(III)、三氟甲磺酸鈔(III)、三氟甲磺酸鈦(III)、三氟甲磺酸鎢(III)、三氟甲磺酸鈹(III)、三氟甲磺酸鎢(III)、三氟甲磺酸鈹(III)、三氟甲磺酸鎢(III)、三氟甲磺酸鈹(III)及三氟甲磺酸鎢(III)。
7. 如請求項1至3中任一項之方法，其特徵為用於將式(X)化合物轉化成式(VIII)化合物之氫化物供體劑係選自四氫硼化鈉、氫硼氫化鈉及甲硼烷-嗎啉及甲硼烷-二甲基胺。

之複合物。

8. 如請求項7之方法，其特徵為用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的過渡金屬鹽或鏷系元素鹽係選自氯化亞銅(I)、溴化亞銅(I)、碘化亞銅(I)、三氟甲磺酸銦(III)、三氟甲磺酸鏷(III)、三氟甲磺酸鐳(III)、三氟甲磺酸釷(III)、三氟甲磺酸鈰(III)、三氟甲磺酸釷(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸鈾(III)、三氟甲磺酸鈾(III)及三氟甲磺酸鐳(III)。
9. 如請求項8之方法，其特徵為用於進行式(II)化合物與式(IX)化合物之間之反應的溶劑係選自醇類溶劑、二甲基亞砷、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N*-甲基吡咯啉酮。
10. 一種呈消旋或光學活性形式之式(X)化合物，

