



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I440628 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：101148518 (22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D223/16 (2006.01) C07D227/087(2006.01)

(30)優先權：2011/12/20 法國 11/03934

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
法國(72)發明人：賀諾德 琴 路克 RENAUD, JEAN-LUC (FR)；波那地耶 尼可拉 PANNETIER,
NICOLAS (FR)；佳立德 席芽凡 GAILLARD, SYLVAIN (FR)；賴庫夫 尚 皮
耶 LECOUBE, JEAN-PIERRE (FR)；維塞 路多 路西勒 VAYSSE-LUDOT,
LUCILE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2005/0228177A1

Carlson R. et al., Acta. Chemica. Scandinavica. 1993, 47: 1046-1049

Wagner K., Angew. Chem. internat. Edit., 1970, 9(1): 50-54

審查人員：蔡雨靜

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 0 頁

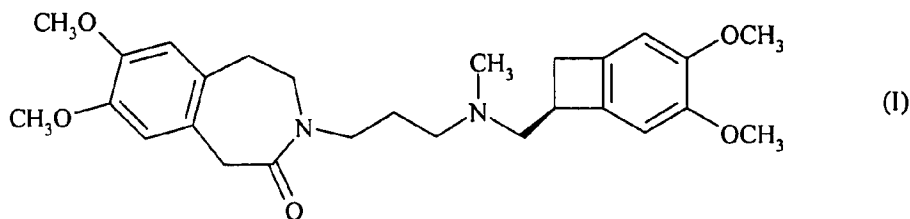
(54)名稱

依伐布雷定 (IVABRADINE) 及其與醫藥上可接受酸之加成鹽的新合成方法

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

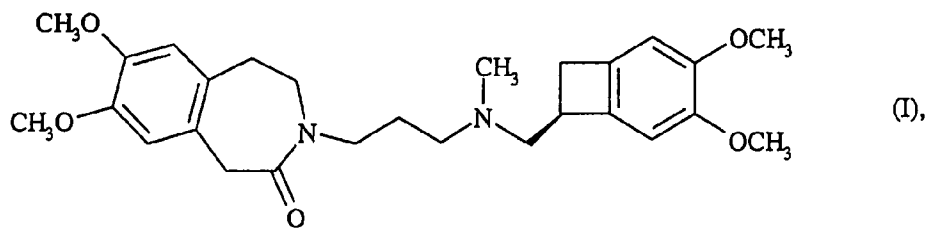
(57)摘要

本發明係關於用於合成式(I)之依伐布雷定(ivabradine)：

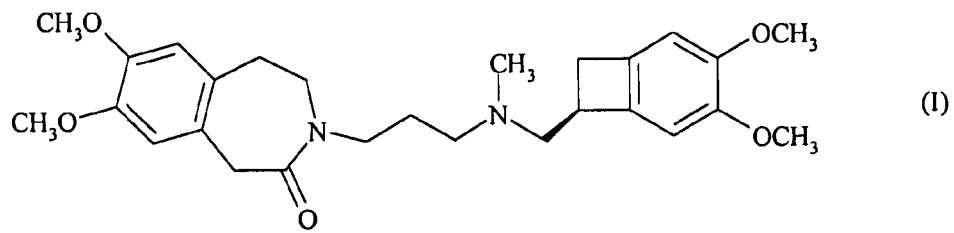


其與醫藥上可接受酸之加成鹽及其水合物的方法。

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



addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof.



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： 101148518

※ 申請日： 101.12.19

※IPC 分類：C07D 223/16 (2006.01)

C07D 227/087 (2006.01)

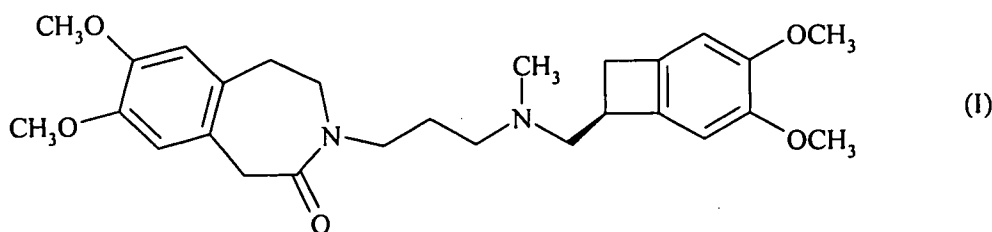
一、發明名稱：(中文/英文)

依伐布雷定(IVABRADINE)及其與醫藥上可接受酸之加成鹽的新合成方法

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

二、中文發明摘要：

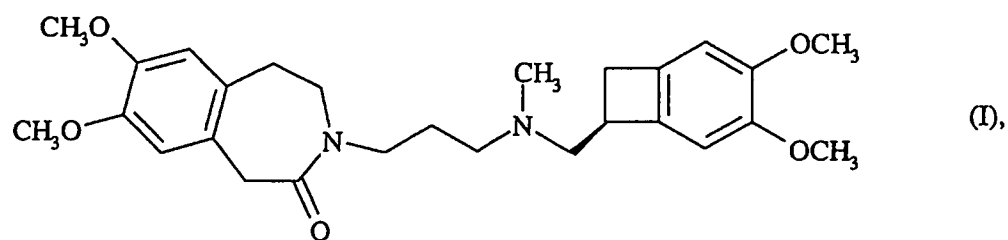
本發明係關於用於合成式(I)之依伐布雷定(ivabradine)：



其與醫藥上可接受酸之加成鹽及其水合物的方法。

三、英文發明摘要：

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



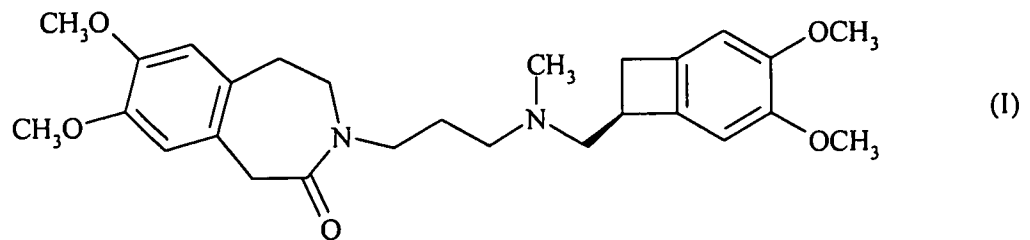
addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof.

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：

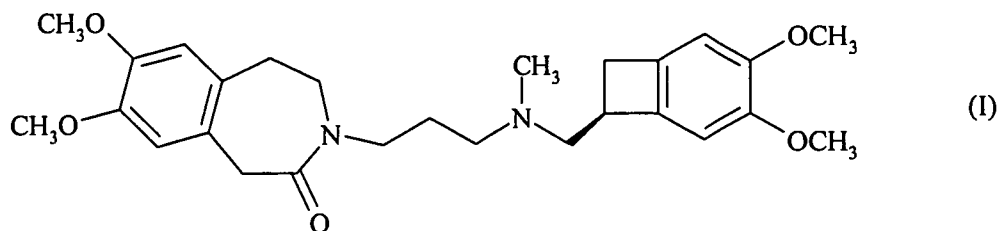
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於合成式(I)之依伐布雷定(ivabradine)：



或3-{3-[[{(7S)-3,4-二甲氧基二環[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-苯并氮吡-2-酮，

其與醫藥上可接受酸之加成鹽及其水合物的方法。

【先前技術】

依伐布雷定及其與醫藥上可接受酸之加成鹽，且更尤其指其鹽酸鹽，具有極其重要之藥理學及醫療特性，尤其指減慢心率特性，使得彼等化合物適用於治療或預防諸如心絞痛、心肌梗塞及相關心律紊亂之心肌缺血之多種臨床病況，且亦適用於包括心律紊亂，尤其室上性心律紊亂之多種病變，以及心臟衰竭。

歐洲專利說明書EP 0 534 859中已描述依伐布雷定及其與醫藥上可接受酸之加成鹽(更尤指其鹽酸鹽)的製備及治療用途。可惜該專利說明書中所述之依伐布雷定合成途徑以僅1%之產率產生預期產物。

歐洲專利說明書EP 1 589 005中已描述另一種基於還原

性胺化反應之依伐布雷定合成途徑。

還原性胺化法為一種有利於製備胺之方法的途徑。因為此方法無需分離所形成之中間物亞胺，所以這種在還原劑存在下進行之醛與胺之間的偶合反應廣泛用於合成在醫藥或農用化學品領域及材料科學中具有價值之化合物。

通常用於進行還原性胺化之程序性方案為：

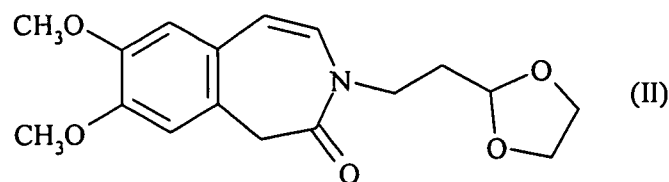
- 使用化學計量之量的氫化物供體，諸如硼氫化物 (NaBH_4 、 NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)，

- 或催化氫化。

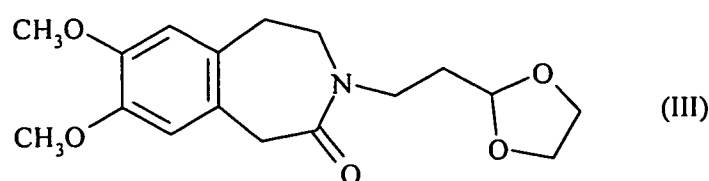
氫化物供體之使用會產生許多廢物且試劑本身有毒。

在催化氫化之情況下，還原劑為分子氫之事實無疑具有環境價值。專利說明書EP 1 589 005中描述之合成遵照此第二途徑。

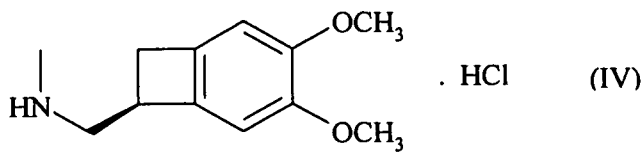
換言之，專利說明書EP 1 589 005描述以式(II)化合物為起始物來合成依伐布雷定鹽酸鹽：



該式(II)化合物在氫氣及鈀催化劑存在下進行催化氫化反應，得到式(III)化合物：



該式(III)化合物不經分離，即在氫氣及鈀催化劑存在下與式(IV)化合物反應：



得到呈鹽酸鹽形式之式(I)之依伐布雷定。

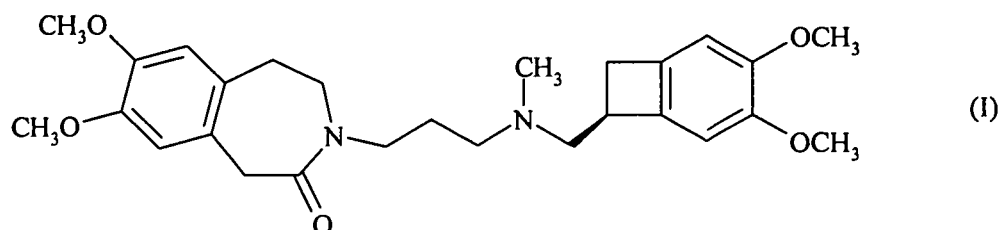
該合成途徑之缺點為使用鈀催化劑。

類似於銻、鈦或鉍之類同樣用於催化還原性胺化反應之金屬，鈀為一種貴金屬，其有限之可用性及由此帶來之高價格以及毒性限制其適用性。

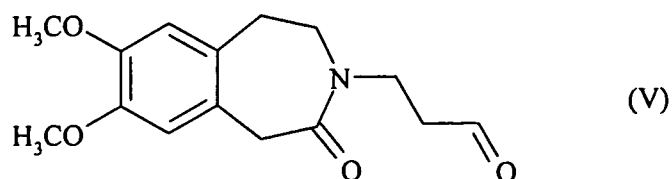
本申請案描述一種依伐布雷定合成途徑，其使省卻硼氫化物或貴金屬之使用成為可能。

【發明內容】

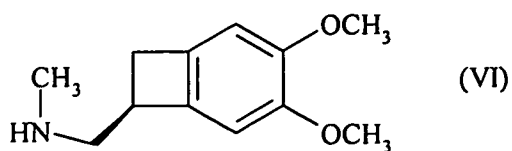
本發明係關於一種用於合成式(I)之依伐布雷定的方法：



其特徵在於式(V)化合物：



與式(VI)化合物：



在三乙胺及甲酸存在下，在溶劑不存在下或在醇溶劑中進行還原性胺化反應。

使用甲酸作為還原劑(洛卡特-瓦拉赫反應(Leuckart-Wallach reaction))有時需要非常高的溫度，可能達到 180°C ，且常觀察到附帶形成*N*-甲醯基類型化合物。

用於式(V)化合物與式(VI)化合物之還原性胺化反應中之甲酸的量為每當量醛使用超過1當量，更佳為每當量醛使用2至50當量。

用於式(V)化合物與式(VI)化合物之還原性胺化反應中之三乙胺的量為每當量醛使用超過1當量，更佳為每當量醛使用2至50當量。

式(V)化合物與式(VI)化合物之間的還原性胺化反應之溫度較佳為 15°C 至 100°C ，更佳為 30°C 至 100°C 。

在可能用於進行式(V)化合物與式(VI)化合物之還原性胺化反應的醇溶劑中，可提及(不含任何限制)乙醇、異丙醇或三氟乙醇。

【實施方式】

下文實例說明本發明。

管柱層析純化程序係在70-230篩目矽膠上進行。

^1H NMR譜圖係在400 MHz下記錄。

化學位移係以ppm表示(內部參考物：TMS)。

已使用以下縮寫來描述峰：單峰(s)、雙峰(d)、雙二重峰(dd)、三重峰(t)、四重峰(q)、多重峰(m)。

實例 1：3-{3-[[[(7S)-3,4-二甲氧基二環[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

在潔淨且乾燥的舒倫克管(Schlenk tube)中，0.25 mmol 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)丙醛、0.25 mmol [(7S)-3,4-二甲氧基二環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基]-N-甲基甲胺及 1 mL (7.4 mmol)三乙胺在周圍溫度下在氫氣氛圍下攪拌 1 小時。

小心添加 113 μ L (3 mmol)甲酸且混合物在 85°C 下加熱 18 小時。冷卻至周圍溫度後，反應混合物用 5 mL 3M 氫氧化鈉水溶液稀釋。水相用 5 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有機相合併，用飽和 NaCl 水溶液 (10 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下蒸發。

粗產物在矽膠(溶離劑：戊烷/乙酸乙酯(95/5))上純化，獲得預期產物。

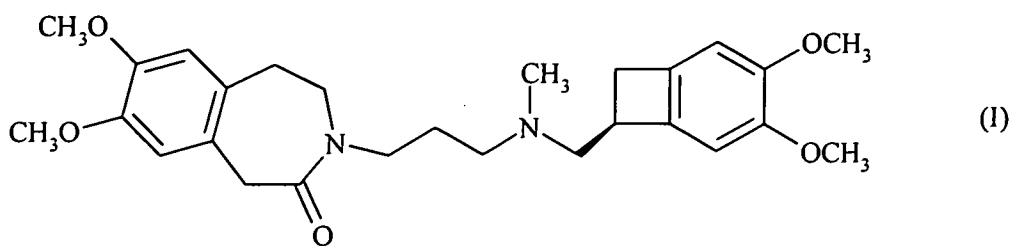
產率 = 62%

¹H NMR (CDCl₃): δ = 6.67 及 6.64 (2s, 2H); 6.55 及 6.50 (2s, 2H); 3.79 及 3.78 (2s, 12H); 3.76 (s, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.45 (m, 3H); 3.17 (dd, 1H); 2.99 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.50 (dd, 1H); 2.37 (t, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.72 (q, 2H)。

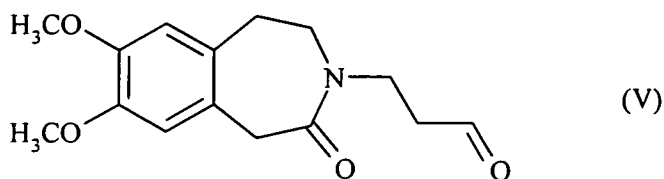
七、申請專利範圍：

103年2月14日 修正頁(本)

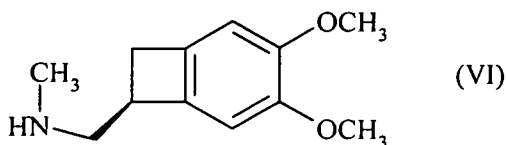
1. 一種用於合成式(I)之依伐布雷定(ivabradine)的方法，



其特徵在於由式(V)化合物：



與式(VI)之胺：



在每當量醛超過1當量之量的甲酸及每當量醛超過1當量之量的三乙胺存在下，在15°C至100°C之溫度下，在溶劑不存在下或在醇溶劑中進行還原性胺化反應。

2. 如請求項1之方法，其中該還原性胺化反應係在溶劑不存在下進行。
3. 如請求項1或2之方法，其中用於該還原性胺化反應中之甲酸的量為每當量醛使用2至50當量。
4. 如請求項1或2之方法，其中用於該還原性胺化反應中之三乙胺的量為每當量醛使用2至50當量。
5. 如請求項1或2之方法，其中該還原性胺化反應之溫度為30°C至100°C。