盐酸伊伐布雷定有关物质的合成

张 振[1]，王 冠[2]，仇永富[2]，刘旭岩[2]，李建其[2*]
（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203）

摘要：为有效控制盐酸伊伐布雷定的质量，基于其合成工艺，制备了 5 种有关物质：7,8- 二甲氧基 -3- 丙基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -2- 酮（有关物质 A）、3- 烯丙基 -7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -2- 酮（有关物质 B）、3,3'-（丙烷 -1,3- 二基）双（7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -2- 酮）（有关物质 C）、（*S*）-［2-［2-［［3-［［［3,4- 二甲氧基二环［4.2.0］辛 -1（6）,2,4- 三烯 -7- 基］甲基］（甲基）氨基］丙基］氨基］乙基］-4,5- 二甲氧基苯基］乙酸（有关物质 D）及 3-（7,8- 二甲氧基 -2- 氧代 -1,2,4,5- 四氢 -3*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -3- 基）-*N*-［［（*S*）-3,4- 二甲氧基双环［4.2.0］八 -1（6）,2,4- 三烯 -7- 基］甲基］-*N*- 甲基丙烷 -1- 胺氧化物（有关物质 E）。结构均经由 MS 和 ^{1}H NMR 确证，其中有关物质 A 和 B 未见文献报道。

关键词：盐酸伊伐布雷定；质量控制；有关物质；合成
中图分类号：R914.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2022）04-0481-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.008

Synthesis of the Related Substances of Ivabradine Hydrochloride

ZHANG Zhen[1], WANG Guan[2], QIU Yongfu[2], LIU Xuyan[2], LI Jianqi[2*]
（*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620;*
2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203）

ABSTRACT: In order to control the quality of ivabradine hydrochloride, five related substances were prepared: 7,8-dimethoxy-3-propyl-1,3-dihydro-2*H*-benzo［*d*］azepin-2-one（related substance A）, 3-allyl-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2*H*-benzo［*d*］azepin-2-one（related substance B）, 3,3'-（propane-1,3-diyl）*bis*（7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2*H*-benzo［*d*］-azepin-2-one）（related substance C）,（*S*）-［2-［2-［［3-［［［3,4-dimethoxybicyclo［4.2.0］octa-1（6）,2,4-trien-7-yl］methyl］-（methyl）amino］propyl］amino］ethyl］-4,5-dimethoxyphenyl］acetic acid（related substance D）, 3-（7,8-dimethoxy-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-benzo［*d*］azepin-3-yl）-*N*-［［（*S*）-3,4-dimethoxybicyclo［4.2.0］octa-1（6）,2,4-triene-7-yl］methyl］-*N*-methylpropan-1-amine oxide（related substance E）. The structures were confirmed by MS and ^{1}H NMR. Among them, both related substance A and B have not found in literature.

Key Words: ivabradine hydrochloride; quality control; related substance; synthesis

盐酸伊伐布雷定（ivabradine hydrochloride，**1**），化学名为 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］甲胺基］丙基］-1,3,4,5- 四氢 -7,8- 二甲氧基 -2*H*-3- 苯并氮䓬 -2- 酮盐酸盐，为第一个窦房结 I_f 电流选择特异性抑制剂，可降低窦性心律患者心率，同时不影响其心肌收缩性和房室传导，临床用于禁用或不耐受 β 受体阻滞药的慢性稳定型心绞痛患者的对症治疗[1]。**1** 由法国 Servier 公司研发，于 2005 年 11 月在欧洲上市，2015 年 4 月在中国上市，成为减慢心率药物中的新力量[2]。

文献报道了 **1** 的多种合成路线[3—6]，但工业生产中仍以原研公司的合成方法为主，见图 1[7]。按

收稿日期：2021-12-02
作者简介：张 振（1995—），男，硕士研究生，专业方向：化学工程与技术。
通信作者：李建其（1957—），男，研究员，博士生导师，从事创新药物及仿制药的研发。
E-mail：lijianqb@126.com

此路线合成的产品中发现 5 个有关物质，其中有关物质 A 和 B 为新发现化合物，而二聚体 C、水解物 D 及氧化物 E 已有文献报道[8—10]。本研究合成这 5 个有关物质，为 **1** 的质量控制提供对照品，以期有效进行 **1** 的工业化研发。

1 终产品经 LC-MS 检测发现 A 和 B 2 个新有关物质，其中有关物质 A 的相对分子质量为 261(262[M+H]$^+$)，有关物质 B 的相对分子质量为 259(260[M+H]$^+$)，经柱色谱纯化后得到有关物质 A 和 B 的纯品。检测合成过程中各步中间体，发现自 7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*-3- 苯并氮䓬 -2- 酮 (**2**) 起，各步均存在有关物质 A，推测可能是 1- 溴 -3- 氯丙烷中混有溴丙烷或氯丙烷，导致有关物质 A 的生成；发现自 7,8- 二甲氧基 -3-(3- 碘丙基)-1,3- 二氢 -2*H*-3- 苯并氮䓬 -2- 酮 (**4**) 起，各步均存在有关物质 B，其相对分子质量比 **4** 小 128，推测可能是 **4** 在碱性条件下发生消除反应所致。

参考文献[11]，本研究设计以 **2** 为起始原料定向合成有关物质 A 和 B。**2** 与 1- 溴丙烷或 3- 溴丙烯，在叔丁醇钾作用下生成 7,8- 二甲氧基 -3- 丙基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并 [*d*] 氮䓬 -2- 酮或 3- 烯丙基 -7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并 [*d*] 氮䓬 -2- 酮 (图 2)。将上述 2 个化合物加到 **1** 终产品中，检测发现有关物质 A 和 B 的相应峰面积显著增加，结合 LC-MS 信息，可确定前者即为有关物质 A，后者即为有关物质 B。

文献制备 3,3'-(丙烷 -1,3- 二基) 双 (7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并 [*d*] 氮䓬 -2- 酮)(有关物质 C) 时需经亲核取代、磺酸酯化和缩合等步骤，操作烦琐[9]。本研究用 **2** 与 1,3- 二溴丙烷在叔丁醇钾作用下生成有关物质 C，操作简便，路线见图 2。

文献制备 (*S*)-[2-[2-[[3-[[[3,4- 二甲氧基二环 [4.2.0] 辛 -1(6),2,4- 三烯 -7- 基] 甲基](甲基) 氨基] 丙基] 氨基] 乙基]-4,5- 二甲氧基苯基] 乙酸 (有关物质 D) 时需经拆分等操作，收率仅 1%[10]。本研究直接用伊伐布雷定 (**6**) 在 30% 氢氧化钠溶液中水解即得有关物质 D。合成路线见图 3。

6 经间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA) 氧化，即可制得 3-(7,8- 二甲氧基 -2- 氧代 -1,2,4,5- 四氢 -3*H*- 苯并 [*d*] 氮䓬 -3- 基)-*N*-[[(*S*)-3,4- 二甲氧基双环 [4.2.0] 八 -1(6),2,4- 三烯 -7- 基] 甲基]-*N*- 甲基丙烷 -1- 胺氧化物 (有关物质 E)。合成路线见图 3。

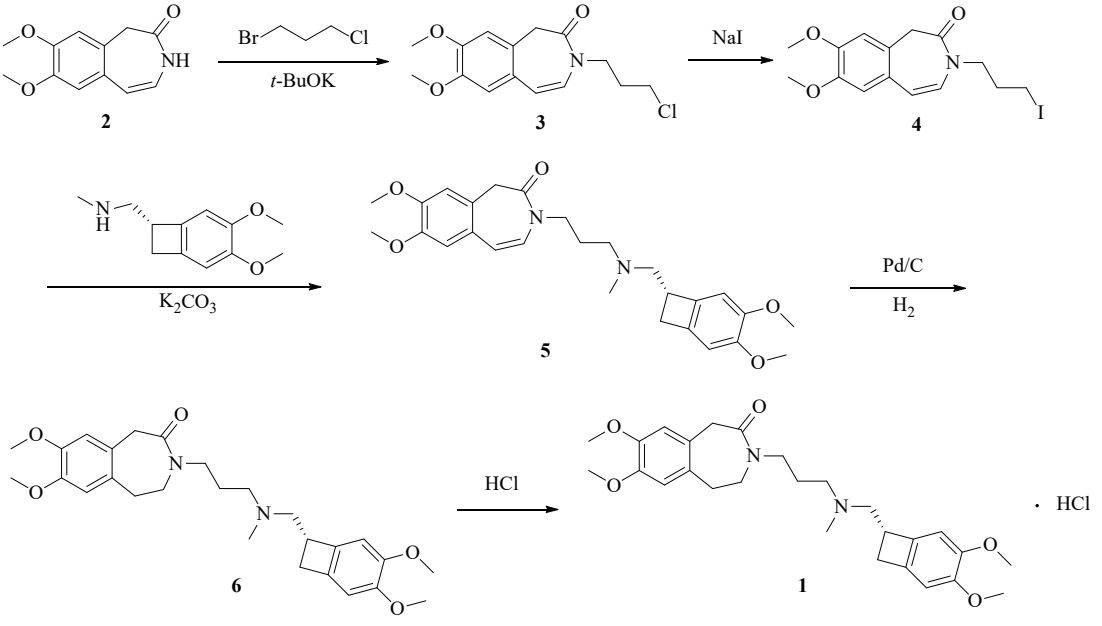


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

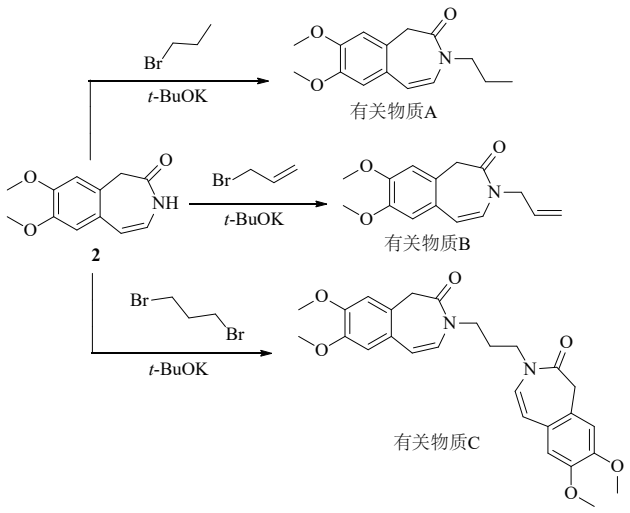


图 2 有关物质 A、B、C 的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of Related Substances A, B and C

综上所述，本研究完成了新化合物有关物质 A 和 B 的合成；改进了有关物质 C 和 D 的合成方法，并首次制备了有关物质 E，所合成的化合物结构均经 ^{1}H NMR、LC-MS 确证，可用于 **1** 的质量分析及质控研究。

实验部分

7,8- 二甲氧基 -3- 丙基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并［*d*］- 氮䓬 -2- 酮（有关物质 A）

室温将 **2**（上海皓鸿生物医药科技有限公司，99.97%，4.35 g，20 mmol）、叔丁醇钾［阿达玛斯试剂（上海）有限公司，99%，2.7 g，24 mmol］加入到 DMSO（30 ml）中，2 min 内滴入含有 1- 溴丙烷［阿达玛斯试剂（上海）有限公司，98%，2.92 g，24 mmol］的 DMSO（5 ml）溶液，滴毕升温至 40 ℃搅拌 5 h，TLC［展开剂：石油醚：乙酸乙酯（1 ∶ 1）］跟踪反应。冷却至室温，减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［流动相：石油醚：乙酸乙酯（10 ∶ 1）］分离纯化，得白色固体有关物质 A（3.54 g，68%），纯度 99.5%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters Symmetry C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈，B 为 0.05%三氟乙酸水溶液，梯度洗脱（0—50 min，B 80%—10%；50—51 min，B 10%—80%；51—60 min，B 80%）；检测波长 220 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 ml/min；进样量 10 μl。与 **1** 的相对保留时间为 1.81］。mp 101.9 ～ 104.3 ℃。MS（*m*/*z*）：262.10［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.76（d, *J*=23.3 Hz, 2H）, 6.27 ～ 6.40（m, 1H）, 6.15 ～ 6.24（m, 1H）, 3.89（d, *J*=6.5 Hz, 6H）, 3.56 ～ 3.78（m, 4H）, 1.53（dd, *J*=14.4、7.2 Hz, 2H）, 0.81（t, *J*=7.2 Hz, 3H）。

3- 烯丙基 -7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -2- 酮（有关物质 B）

室温将 **2**（4.38 g，20 mmol）、叔丁醇钾（2.69 g，24 mmol）加入到 DMSO（30 ml）中，2 min 内滴入含有 3- 溴丙烯［阿达玛斯试剂（上海）有限公司，99%，2.9 g，24 mmol］的 DMSO（5 ml）溶液，升

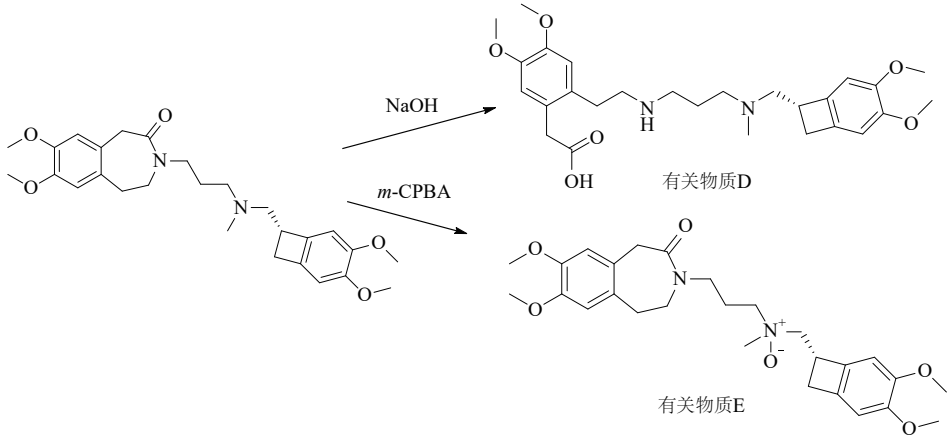


图 3 有关物质 D、E 的合成路线

Fig.3 Synthetic Routes of Related Substances D and E

温至 30 ℃搅拌 4 h，TLC（展开剂同有关物质 A）跟踪反应。冷却至室温后减压浓缩，剩余油状物经柱色谱［流动相：石油醚：乙酸乙酯（6 ∶ 1）］分离纯化，得白色固体有关物质 B（3.1 g，60%），纯度 99.35%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 1.66）。mp 79.9 ～ 81.8 ℃。MS（*m*/*z*）：260.10［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.79（s, 1H）, 6.74（s, 1H）, 6.35（d, *J*=9.2 Hz, 1H）, 6.17（d, *J*=9.2 Hz, 1H）, 5.68 ～ 5.79（m, 1H）, 5.09（d, *J*=10.3 Hz, 1H）, 5.01（d, *J*=17.1 Hz, 1H）, 4.16（d, *J*=5.2 Hz, 2H）, 3.87（d, *J*=5.8 Hz, 6H）, 3.46（s, 2H）。

3,3'-（丙烷 -1,3- 二基）双（7,8- 二甲氧基 -1,3- 二氢 -2*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -2- 酮）（有关物质 C）

室温将 **2**（4.4 g，20 mmol）、叔丁醇钾（2.67 g，24 mmol）加入到 DMSO（30 ml）中，10 ℃条件下于 2 min 内滴入含有 1,3- 二溴丙烷［阿达玛斯试剂（上海）有限公司，99%，4.0 g，20 mmol］的 DMSO（10 ml）溶液，升温至 45 ℃搅拌过夜，TLC（展开剂同有关物质 A）跟踪反应。加入碎冰（240 g）并搅拌 0.5 h，过滤得黄色固体，经柱色谱［流动相：石油醚：乙酸乙酯（10 ∶ 1）］分离纯化，得白色固体有关物质 C（3.29 g，69%），纯度 98.05%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 1.89）。mp 97 ～ 101.3 ℃。MS（*m*/*z*）：479.20［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.77（s, 2H）, 6.73（s, 2H）, 6.29（d, *J*=9.1 Hz, 2H）, 6.00（d, *J*=9.1 Hz, 2H）, 3.89（d, *J*=5.6 Hz, 12H）, 3.45（t, *J*=7.3 Hz, 4H）, 3.40（s, 4H）, 1.66（dd, *J*=14.6、7.3 Hz, 2H）。

（*S*）-［2-［2-［［3-［［［3,4- 二甲氧基二环［4.2.0］-辛 -1（6）,2,4- 三烯 -7- 基］甲基］（甲基）氨基］丙基］-氨基］乙基］-4,5- 二甲氧基苯基］乙酸（有关物质 D）

室温将 **1**（5.05 g，10 mmol）溶于乙醇（20 ml），加至 30%氢氧化钠溶液（16 ml）中，加热回流 7 h，TLC（展开剂同有关物质 A）跟踪反应。加 10%盐酸调至 pH 7，蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［流动相：二氯甲烷：甲醇（50 ∶ 1）］分离纯化，得淡黄色酥皮样有关物质 D（2.57 g，53%），纯度 98.53%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 0.56）。MS（*m*/*z*）：487.20［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 9.40（s, 1H）, 6.73（s, 1H）, 6.65 ～ 6.69（m, 3H）, 4.01（d, *J*=5.7 Hz, 2H）, 3.81 ～ 3.85（m, 12H）, 3.75（s, 1H）, 3.59（s, 2H）, 3.27 ～ 3.43（m, 3H）, 3.18 ～ 3.26（m, 3H）, 3.12（s, 2H）, 2.97（t, *J*=7.3 Hz, 2H）, 2.87（d, *J*=3.3 Hz, 1H）, 2.85（s, 3H）, 2.21 ～ 2.32（m, 2H）。

3-（7,8- 二甲氧基 -2- 氧代 -1,2,4,5- 四氢 -3*H*- 苯并［*d*］氮䓬 -3- 基）-*N*-［［（*S*）-3,4- 二甲氧基双环［4.2.0］八 -1（6）,2,4- 三烯 -7- 基］甲基］-*N*- 甲基丙烷 -1- 胺氧化物（有关物质 E）

冰浴下将 **6**（1.40 g，3 mmol）溶于二氯甲烷（10 ml）中，滴入溶有 *m*-CPBA（上海麦克林生化科技有限公司，75%，0.92 g，4.5 mmol）的二氯甲烷（5 ml）溶液，滴毕撤去冰浴，室温搅拌反应 10 h。TLC［展开剂：二氯甲烷：甲醇（5 ∶ 1）］跟踪反应。过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经柱色谱［流动相：二氯甲烷：甲醇（50 ∶ 1）］分离纯化，得白色固体有关物质 E（0.57 g，39%），纯度 98.83%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 1.01）。mp 86.4 ～ 89.8 ℃。MS（*m*/*z*）：485.20［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.73（d, *J*=7.7 Hz, 1H）, 6.66（s, 1H）, 6.55 ～ 6.61（m, 2H）, 3.98 ～ 4.16（m, 1H）, 3.81 ～ 3.86（m, 12H）, 3.80（s, 3H）, 3.64（dd, *J*=10.8、5.7 Hz, 2H）, 3.50 ～ 3.60（m, 2H）, 3.31 ～ 3.49（m, 2H）, 3.21 ～ 3.30（m, 2H）, 3.15 ～ 3.20（m, 2H）, 3.06 ～ 3.14（m, 3H）, 2.88（t, *J*=12.9 Hz, 1H）, 2.29 ～ 2.42（m, 1H）, 2.11 ～ 2.27（m, 1H）。

参考文献：

[1] 于怡卉, 李明慧, 许周涛, 等. 伊伐布雷定在心血管疾病中的研究新进展[J]. 中华临床医师杂志, 2014, **8**(14): 2721-2724.

[2] 时珊珊, 吴晓羽. 伊伐布雷定在心血管疾病中的临床研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, **30**(6): 613-616.

[3] 勒尔斯蒂夫 J M, 勒库夫 J P, 苏维 J C, 等. 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: 中国, 1683341［P］. 2005-10-19.

［4］ 雷迪 P A P, 赵联运, 塔迪康达 P K, 等. 作为蛋白质激酶抑制剂的杂环酰胺化合物: 中国, 101801958A［P］. 2010-08-11.

［5］ 派格利昂 J L, 德辛斯 A. 合成伊伐布雷定和其与药学上可接受的酸的加成盐的新方法: 中国, 102633720A［P］. 2012-08-15.

［6］ 张 超, 朱连清, 李 祥, 等. 一组合成伊伐布雷定中间体化合物及其应用: 中国, 104829470A［P］. 2015-08-12.

［7］ PEGLION J L, VESINET L, VIAN J, *et al*. (Benzocycloalkyl) alkylamines: US, 5296482［P］. 1994-03-02.

［8］ PATEL P N, BORKAR R M, KALARIYA P D, *et al*. Characterization of degradation products of ivabradine by LC-HR-MS/MS: a typical case of exhibition of different degradation behaviour in HCl and H_2SO_4 acid hydrolysis［J］. *J Mass Spectrom*, 2015, **50**(2): 344-353.

［9］ 夏中宁, 白秉信, 王仕伟. 一种盐酸伊伐布雷定中间体中二聚体杂质的制备方法: 中国, 111187211A［P］. 2020-05-22.

［10］ 勒弗洛伊克 A, 格朗让 M. 合成伊伐布雷定以及其与可药用酸的加成盐的新方法: 中国, 103450082B［P］. 2015-11-18.

［11］ 赵爱慧, 石秀娟, 孙敬勇, 等. 盐酸伊伐布雷定有关物质的分离、结构鉴定及合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(4): 343-345.

广告索引

封二：苏伊士水务技术（上海）有限公司

封三：天津市天大天发科技有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

中彩插 1：鲁南厚普制药有限公司

中彩插 2：《中国医药工业杂志》征订信息