连续流微反应器在盐酸伊伐布雷定关键中间体合成中的应用

张 振[1,2,3]，肖雯婷[2,3,4]，郭艳丽[1,2,3]，王 冠[2,3]，李建其[2,3]*

（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有限公司化学制药新技术中心，上海 201203；3. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203；4. 复旦大学药学院，上海 201203）

摘要：盐酸伊伐布雷定是首个窦房结 I_f 电流选择特异性抑制剂，临床主要用于稳定型心绞痛的治疗。1- 甲胺基 -4,5- 二甲氧基 - 苯并环丁烷（**3**）是盐酸伊伐布雷定合成路线中的关键中间体，由 1- 氰基 -4,5- 二甲氧基苯并环丁烷（**2**）还原得到，反应在传统高压氢化釜中进行。采用连续流微反应器替代氢化釜，在氨 - 甲醇溶液中进行，优化后的条件是：雷尼镍为催化剂，化合物 **2** 浓度为 0.5 mol/L，温度为 41 ～ 47 ℃，流速为 8 mL/min。化合物 **3** 的收率为 99.83%，纯度 99.58%，为中试放大奠定了基础。

关键词：连续流；微反应器；伊伐布雷定；中间体；还原；氢化

中图分类号：TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)10-1433-03

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.005

Application of Continuous Flow Microreactor in Synthesis of a Key Intermediate of Ivabradine Hydrochloride

ZHANG Zhen[1,2,3], XIAO Wenting[2,3,4], GUO Yanli[1,2,3], WANG Guan[2,3], LI Jianqi[2,3]*

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620; 2. Chemical and Pharmaceutical New Technology Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. Shanghai Pharmaceutical Synthesis Process Engineering Technology Research Center, Shanghai 201203; 4. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Ivabradine hydrochloride is the first selective and specific inhibitor of sinus node I_f current, which is mainly used for the treatment of stable angina pectoris. Compound l-methylamino-4,5-dimethoxybenzocyclobutane (**3**) is the key intermediate in the synthetic route of ivabradine hydrochloride, which is obtained by reduction of 1-cyano-4,5-dimethoxybenzocyclobutane (**2**) in the traditional high-pressure hydrogenation kettle. In this paper, a continuous flow microreactor was used to replace the hydrogenation kettle. In the ammonia-methanol solution, the optimized conditions were determined as follows: Raney nickel as the catalyst, the concentration of compound **2** was 0.5 mol/L, the temperature was 41 – 47 ℃, and the flow rate was 8 mL/min. The total yield reached 99.83% and the purity of compound **3** was 99.58%, laying the foundation for the scale-up of the pilot scale.

Key Words: continuous flow; microreactor; ivabradine; intermediate; reduction; hydrogenation

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 -2- 酮盐酸盐，为首个窦房结 I_f 电流选择特异性抑制剂，可在降低窦性心律患者心率的同时，不影响心肌收缩性和房室传导，临床上主要用于治疗禁用或不耐受 β 受体阻滞剂的慢性稳定型心绞痛[1]。盐酸伊伐布雷定由法国 Servier 公司研发，于 2005 年 10 月经 EMA 批准在欧洲上市，2015 年 4 月在中国上市，临床主要用于抗心绞痛[2]。

收稿日期：2022-12-21

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

1 的合成工艺较多[3—7]，但工业生产中仍以原研公司的合成路线为主（图 1）[8]。以 1- 氰基 -4,5- 二甲氧基苯并环丁烷（**2**）为原料，氨 - 甲醇溶液为溶剂、雷尼镍为催化剂，于 60 ℃经催化氢化得 1- 甲胺基 -4,5- 二甲氧基 - 苯并环丁烷（**3**），后经拆分、还原及缩合等反应得到 **1**，总收率 29.33%。其中由 **2** 制备 **3** 时，反应需在高压釜（3 MPa）内完成，**3** 的收率为 99.50%，纯度为 94.77%。该氢化还原反应有以下 3 个缺点：①安全性差，需高压条件，且雷尼镍暴露在空气中易自燃；②溶剂不易回收，污染大，不符合绿色化学的原则；③反应时间较长，需达 6 h。

连续流微反应器在合成工艺改良方面发挥着重要作用，一般在硝化反应、氢化反应、叠氮反应、格氏反应、偶联反应、氧化反应、缩合反应及环合反应中应用较多[9—10]。

本研究采用连续流微反应器进行由 **2** 生成 **3** 的氢化反应（图 2），通过单因素试验分析，进一步优化其合成工艺。试验结果显示，在以雷尼镍为催化剂、溶剂为氨 - 甲醇溶液、**2** 浓度为 0.5 mol/L、温度为 41 ～ 47 ℃、流速为 8 mL/min 的优化条件下，**3** 的收率为 99.83%，HPLC 纯度为 99.58%。连续流微反应器操作高效、反应时间短、后处理简单、溶剂回收方便、安全、环保。

实验部分

l- 甲胺基 -4,5- 二甲氧基 - 苯并环丁烷（3）

将雷尼镍（15.0 g）放入连续流微反应器（上海替末流体技术有限公司，TM-QH-21-5 型），氮气吹扫，设置参数为：温度 41 ～ 47 ℃、反应液流速 8 mL/min、压力 3 MPa。将化合物 **2**（安徽泽升科技有限公司，96.5 g，0.5 mol）溶于 7 mol/L 氨 - 甲醇溶液（1 L）中，由进料口泵入微反应器，另一进料口通入氢气，出料口连接接收瓶。反应 2.5 h 后，减压蒸除溶剂得浅黄色油状物 **3**（98.4 g，99.83%），纯度 99.58%［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—5 min，B 90%；5—20 min，B 90%—10%；20—21 min，B 10%—90%；21—30 min，B 90%）；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流速

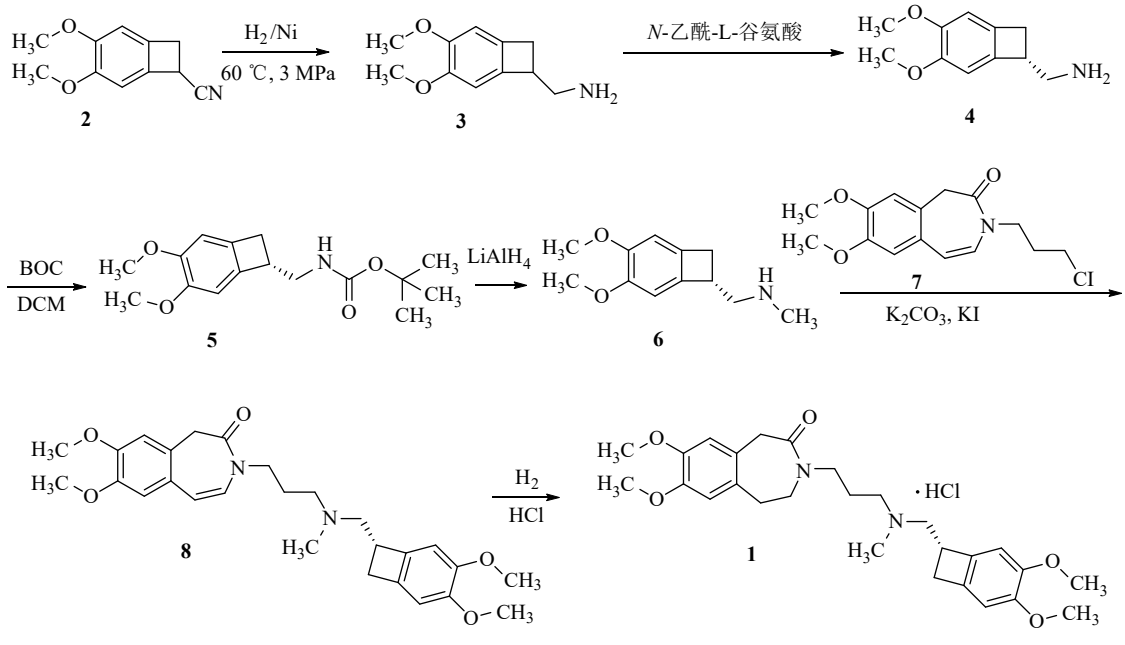


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

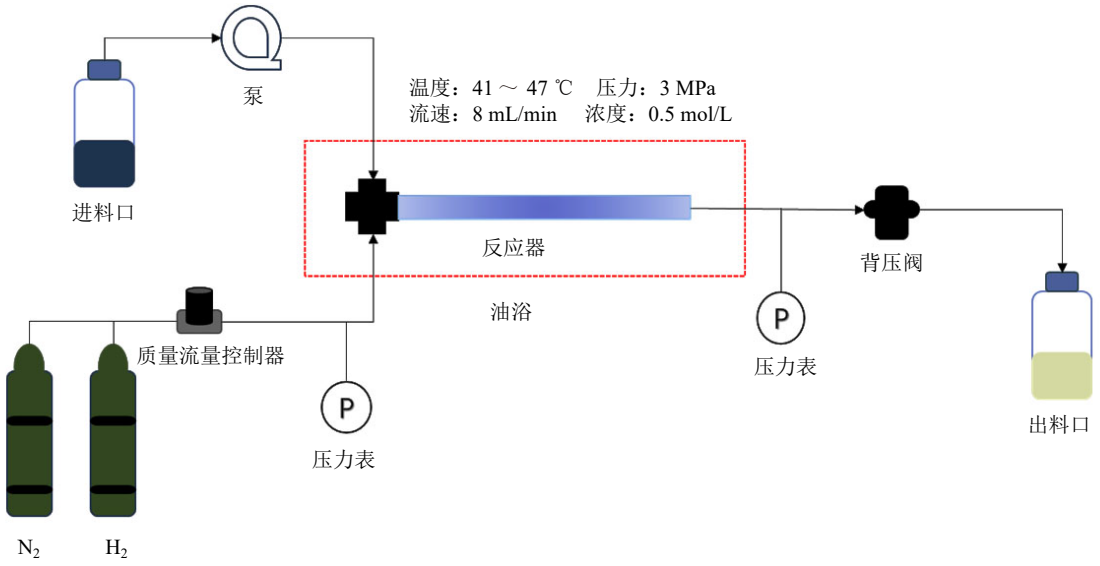


图 2 连续流微反应器示意图

Fig.2 Schematic Diagram of Continuous Flow Microreactor

1.0 mL/min；进样量 10 μL。相对保留时间 4.13]。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.40 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (dd, *J*=14.0、4.9 Hz, 1H), 3.18 ～ 3.26 (m, 1H), 2.90 (dd, *J*=14.0、2.1 Hz, 1H), 1.18 (s, 1H), 0.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H)；ESI-MS (*m/z*): 194.20 $[M+H]^+$。

参考文献：

[1] BADU-BOATENG C, JENNINGS R, HAMMERSLEY D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, **9**(11): 199-207.

[2] 陈 英. 盐酸伊伐布雷定治疗慢性稳定性心绞痛的临床观察[J]. 中国处方药, 2021, **19**(2): 96-97.

[3] 张 振, 王 冠, 仇永富, 等. 盐酸伊伐布雷定有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 481-485.

[4] 玛拉·萨达, 法里斯·加里斯, 希奥尔希奥·贝尔托利尼. 制备伊伐布雷定的方法: 中国, 105263909A [P]. 2016-01-20.

[5] 先灵公司. 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.

[6] 瑟维尔实验室. 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.

[7] 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.

[8] 瑟维尔实验室. 4,5-二甲氧基-1-(甲基氨基甲基)-苯并环丁烷的合成方法及其用途: 中国, 1699331A [P]. 2005-11-23.

[9] 陈 蔚, 冯明杰, 许 波, 等. 原料药生产中应用连续流动化学的质量考量[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(10): 1386-1393.

[10] ZHANG M, ETTELAIE R, DONG L L, *et al*. Pickering emulsion droplet-based biomimetic microreactors for continuous flow cascade reactions [J]. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 475.