

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480036354.6

[51] Int. Cl.

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年1月21日

[11] 授权公告号 CN 100453552C

[22] 申请日 2004.12.9

[21] 申请号 200480036354.6

[30] 优先权

[32] 2003.12.10 [33] EP [31] 03293084.4

[86] 国际申请 PCT/FR2004/003166 2004.12.9

[87] 国际公布 WO2005/066198 法 2005.7.21

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.7

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 T·迪比费 J-P·勒库夫

[56] 参考文献

WO0158868A1 2002.7.23

A new coupling reagent for synthesis benzotriazolylloxy - bis (pyrroliding) - carboniumhexafluorophosphate (BBC). Shaoqing Chen et al. Tetrahedron Letters, Vol. 33 No. 5. 1992

审查员 于群

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张朔

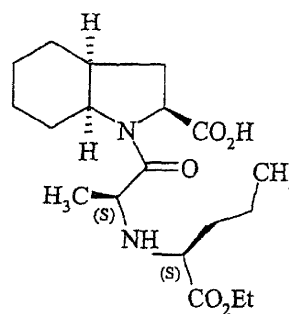
权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

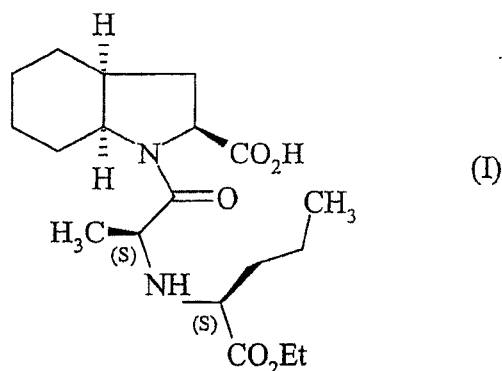
合成培哌普利及其可药用盐的方法

[57] 摘要

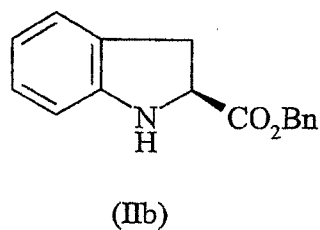
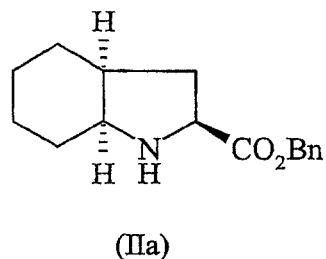
本发明涉及工业合成式(I)培哌普利及其可药用盐的方法。



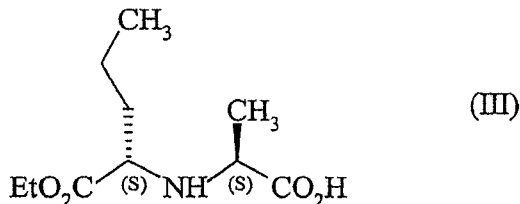
## 1. 工业合成式(I)培哌普利或其可药用盐的方法,



其特征在于, 使式(IIa)或(IIb)的苄基酯或者式(IIa)或(IIb)的酯与无机酸或有机酸的加成盐



与式(III)化合物



在偶联剂的存在下反应, 所述的偶联剂选自下述试剂和试剂对:

(1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐/1-羟基苯并三唑, 和丙烷膦酸酐,

任选有碱存在,

在钨存在下催化氢化后得到式(I)培哌普利,

任选地将其转化为可药用盐。

2. 权利要求1的方法, 用于合成叔丁胺盐形式的培哌普利。
3. 权利要求1的方法, 其特征在于使用式(IIa)化合物作为原料。
4. 权利要求1的方法, 其特征在于使用式(IIb)化合物作为原料。

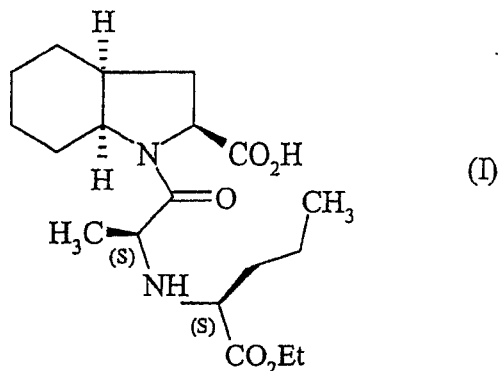
---

5. 权利要求3的方法，其特征在于氯化反应在低于10巴氢气压力下进行。

6. 权利要求4的方法，其特征在于氯化反应在10至35巴氢气压力下进行。

## 合成培哌普利及其可药用盐的方法

本发明涉及合成式(I)培哌普利及其可药用盐的方法:



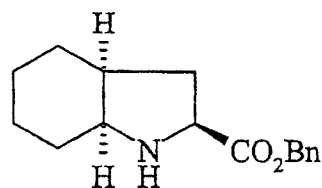
培哌普利及其可药用盐,更尤其是其叔丁胺盐,具有有价值的药理性质。它们的主要性质是抑制血管紧张素I转化酶(或激肽酶II),这一方面阻止十肽血管紧张素I转化为八肽血管紧张素II(血管收缩剂),另一方面阻止缓激肽(血管扩张剂)降解为无活性的肽。这两种作用有利于培哌普利在心血管疾病、更尤其是在高动脉压和心力衰竭中的有益作用。

培哌普利、其制备及其在治疗中的用途已经在欧洲专利说明书EP 0 049 658中有描述。

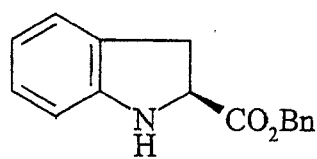
鉴于该化合物的药用价值,重要的是能够通过有效的合成方法获得该化合物,所述的方法可容易地转化为工业规模,以良好的产率且尤其是极好的纯度生成培哌普利。专利说明书EP 0 308 341描述了培哌普利的工业合成,该方法通过将(2S,3aS,7aS)-八氢吲哚-2-甲酸苄基酯与N-[(S)-1-羧基丁基]- (S)-丙氨酸乙酯在二环己基碳二亚胺存在下偶联,然后通过催化氢化使杂环的羧酸基团去保护来进行。该方法的优点是使用二环己基碳二亚胺。

申请人已经开发了一种使用其它偶联剂来合成培哌普利的方法。

更具体而言,本发明涉及合成培哌普利的方法,该方法的特征在于:使式(IIa)或(IIb)的苄基酯或者式(IIa)或(IIb)的酯与无机酸或有机酸的加成盐

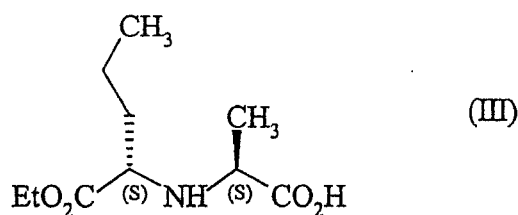


(IIa)



(IIb)

与式(III)化合物



(III)

在偶联剂的存在下反应，所述的偶联剂选自下述试剂和试剂对：

- (1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐，
- (1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐/1-羟基苯并三唑，
- (1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐/1-羟基-7-氮杂苯并三唑，
- (1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐/N-羟基琥珀酰亚胺，
- (1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐/3-羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪，
- (1,3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐/N-羟基苯邻二甲酰亚胺，
- 二环己基碳二亚胺/1-羟基-7-氮杂苯并三唑，
- 二环己基碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺，
- 二环己基碳二亚胺/3-羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪，
- 二环己基碳二亚胺/N-羟基苯邻二甲酰亚胺，
- O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐，
- O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐，
- O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐，
- 苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐，
- 苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐，
- O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脲六氟磷酸盐，
- O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-双(五亚甲基)脲六氟磷酸盐，
- 氯代-三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐，

氯代-1,1,3,3-双(四亚甲基)甲脒鎓(formamidinium)六氟磷酸盐,  
氯代-1,1,3,3-双(五亚甲基)甲脒鎓六氟磷酸盐,  
N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉,  
O-[(乙氧羰基)-氟基亚甲基氨基]-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐,  
O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐,  
O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐/1-羟基苯并三唑,  
O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐  
/N-甲基吗啉,  
O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐/三  
甲基吡啶,  
O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐,  
O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐/1-羟基-苯并  
三唑,  
O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脒鎓六氟磷酸盐,  
O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脒鎓六氟磷酸盐/1-羟基  
-苯并三唑,  
O-(N-琥珀酰亚氨基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐,  
O-(N-琥珀酰亚氨基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脒鎓四氟硼酸盐,  
O-(N-琥珀酰亚氨基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脒鎓四氟硼酸盐/1-羟基苯并三唑,  
O-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚氨基(dicarboximido))-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟  
硼酸盐,  
丙烷磷酸酐,  
N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺, 和  
N-羟基-1,2-二氢-2-氧代-吡啶,  
任选有碱存在,  
在钨存在下催化氢化后得到式(I)培哌普利, 如果需要的话, 将其转化为可  
药用盐如叔丁胺盐。

当式(IIa)化合物用作原料时, 催化氢化优选在低于10bar的氢气压力下

进行。

当式(IIb)化合物用作原料时，催化氢化优选在10至35bar的氢气压力下进行。

下述实施例解释说明本发明。

**实施例1:** (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧羰基)-丁基氨基]-丙酰基}-八氢-1H-吲哚-2-甲酸苄基酯:

将200g (2S,3aS,7aS)-八氢吲哚-2-甲酸苄基酯对甲苯磺酸盐、65ml三乙胺和1升乙酸乙酯加入搅拌的反应器中，于环境温度搅拌10分钟后，加入100g N-[(S)-乙氧羰基-1-丁基]-(S)-丙氨酸和175g O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脲六氟磷酸盐。然后将不均一混合物于30℃加热3小时，同时良好搅拌，然后冷却至0℃，过滤。然后洗涤滤液，随后蒸发至干，得到预期产物。

**实施例2:** (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧羰基)-丁基氨基]-丙酰基}-八氢-1H-吲哚-2-甲酸:

将前一步骤所得的残余物(200g)溶于20ml甲基环己烷中，转移至氢化器中；然后加入26g 混悬于80ml甲基环己烷中的5%披钨炭，然后加入640ml水。然后将混合物于15至30℃和0.5bar压力下氢化，直至理论量的氢气被吸收。滤除催化剂后，将滤液的水相用甲基环己烷洗涤，然后冷冻干燥，得到预期产物，产率94%。

**实施例3:** (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧羰基)-丁基氨基]-丙酰基}-八氢-1H-吲哚-2-甲酸叔丁胺盐:

将前一步骤所得的冷冻干燥物(200g)溶于2.8升乙酸乙酯中，然后加入44g叔丁胺和400ml乙酸乙酯。然后将所得混悬液回流至完全溶解；然后将所得溶液趁热过滤，搅拌冷却至15-20℃。然后过滤所得沉淀，用乙酸乙酯再次制成糊状，干燥，然后研磨，得到预期产物，产率95%。