

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07B 57/00 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480009239.X

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100337996C

[22] 申请日 2004.4.7

[21] 申请号 200480009239.X

[30] 优先权

[32] 2003.4.9 [33] EP [31] 03/290879.0

[86] 国际申请 PCT/FR2004/000857 2004.4.7

[87] 国际公布 WO2004/092095 法 2004.10.28

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.8

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J-C·苏维 J-P·勒库夫

[56] 参考文献

US5220053A 1993.6.15

US5200555A 1993.4.6

DE3727411A1 1988.3.24

US4914214A 1990.4.3

US5367091A 1994.11.22

US5852209A 1998.12.22

审查员 马良晓

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

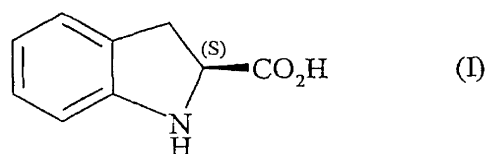
权利要求书 4 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

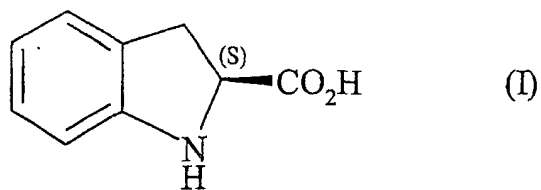
用于合成(2S)-二氢吡啶-2-甲酸的新方法  
和其在培哌普利合成中的应用

[57] 摘要

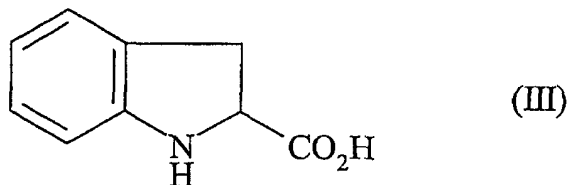
本发明涉及用于合成式(I)的(2S)-二氢吡啶-2-甲酸的方法和其在培哌普利及其可药用盐合成中的应用。



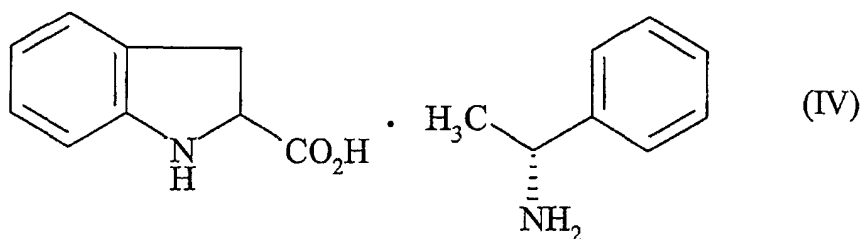
## 1. 合成式(I)的(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的方法:



其特征在于: 使式(III)的外消旋的二氢吲哚-2-甲酸与(R)- $\alpha$ -甲基苄胺反应:

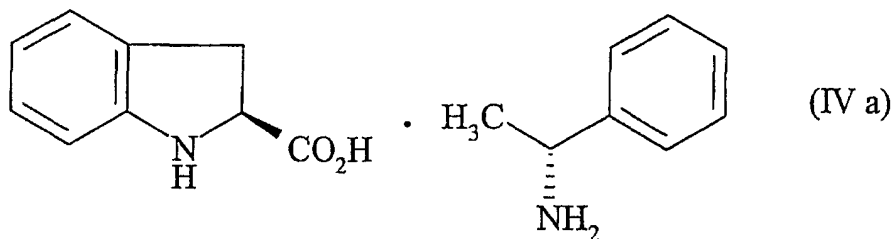


得到式(IV)的盐:



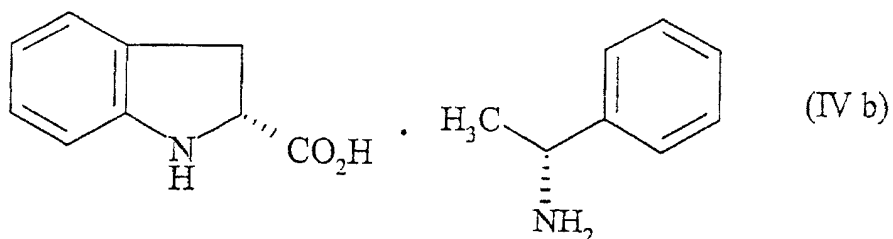
将其滤出, 从而:

- 一方面, 分离出晶体形式的式(IV a)的(2S)异构体:



然后将式(IV a)化合物用盐酸处理, 得到式(I)化合物,

- 另一方面, 通过蒸发滤液分离出其中(2R)异构体占优势的式(IV a)的(2S)异构体和式(IV b)的(2R)异构体的混合物:



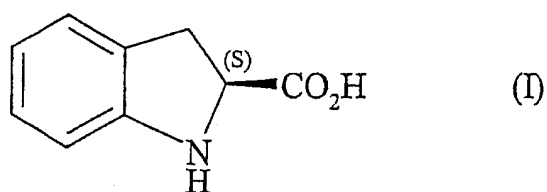
然后将该混合物用盐酸处理，得到(2R)-二氢吲哚-2-甲酸和(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的混合物，其中(2R)酸占优势，

通过与氢氧化钠溶液在 140 至 200℃ 的温度下、于 5 至 15 巴的压力下进行反应而将其外消旋化，

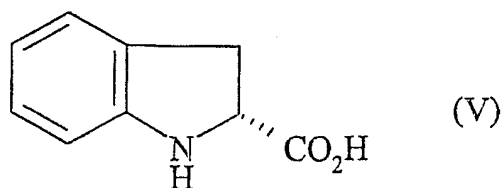
在分离后得到式(III)的化合物，对其重复进行上述的一系列操作，

然后，在已经进行了 2 至 6 次循环后，将由式(I)化合物组成的所有部分合并。

## 2. 合成式(I)的(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的方法：

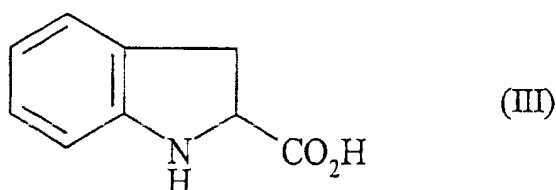


其特征在于：存在反应的式(V)的(2R)-二氢吲哚-2-甲酸：



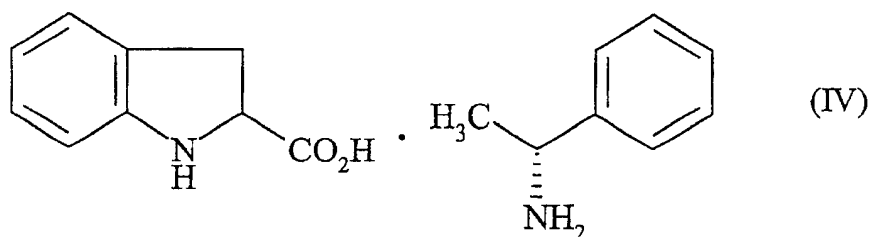
通过与氢氧化钠溶液在 140 至 200℃ 的温度下、于 5 至 15 巴的压力下进行反应而将其外消旋化，

在分离后得到式(III)的化合物：



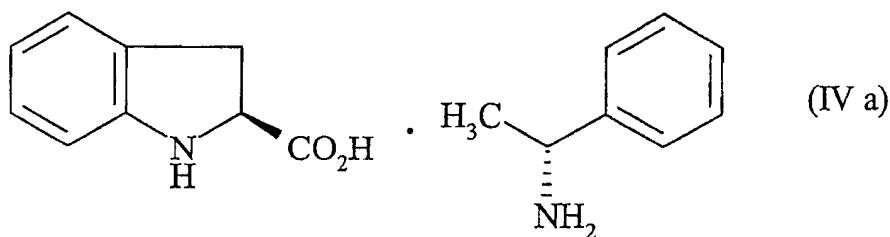
使其与(R)-α-甲基苄胺反应，

得到式(IV)的盐:



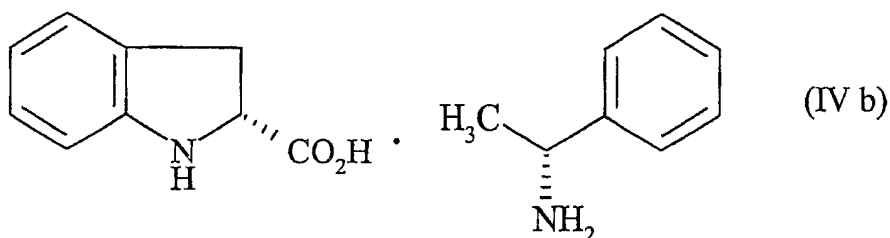
将其滤出, 从而:

- 一方面, 分离出晶体形式的式(IV a)的(2S)异构体:



然后将式(IV a)化合物用盐酸处理, 得到式(I)化合物,

- 另一方面, 通过蒸发滤液分离出其中(2R)异构体占优势的式(IV a)的(2S)异构体和式(IV b)的(2R)异构体的混合物:



然后将该混合物用盐酸处理, 得到(2R)-二氢吲哚-2-甲酸和(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的混合物, 其中(2R)酸占优势,

如果需要, 对其重复进行上述的一系列操作,

然后, 在已经进行了 1 至 6 次循环后, 将由式(I)化合物组成的所有部分合并。

3. 合成培哌普利或其可药用盐的方法, 其中根据权利要求 1 的方法将式(III)化合物转化成式(I)的中间体化合物, 然后将式(I)的中间体化合物转化成培哌普利或其可药用盐。

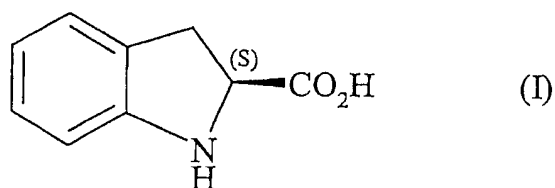
4. 合成培哌普利或其可药用盐的方法, 其中根据权利要求 2 的方法将

式(V)化合物转化成式(I)的中间体化合物,然后将式(I)的中间体化合物转化成培哌普利或其可药用盐。

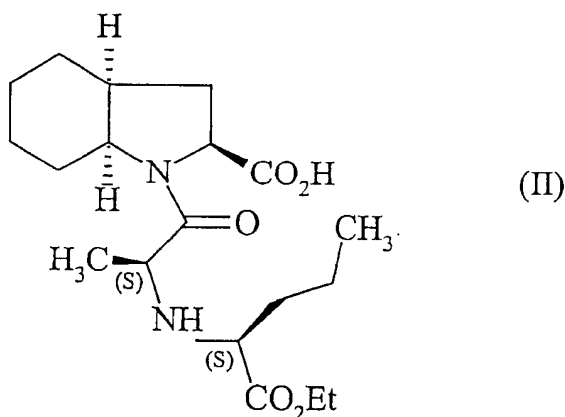
用于合成(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的新方法和其在培哌普利合成中的应用

本发明涉及合成(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的方法和其在培哌普利及其可药用盐的合成中的应用。

更具体地,本发明涉及一种用于工业合成式(I)的(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的新方法:



根据本发明的方法获得的式(I)化合物可用于合成式(II)的培哌普利和合成其可药用盐:



培哌普利及其盐具有有价值的药理学性质。

它们的主要性质是抑制血管紧张肽 I 转化酶(或激肽酶 II)的性质,这使得其一方面可防止十肽血管紧张肽 I 转化成八肽血管紧张肽 II(一种血管收缩剂),另一方面可防止缓激肽(一种血管舒张剂)降解成无活性的肽。

这两种作用有助于培哌普利对心血管疾病、更尤其是动脉高血压和心力衰竭的有益作用。

培哌普利、其制备以及其在治疗学中的用途在欧洲专利说明书 EP 0

049 685 中已有描述。

鉴于该化合物的药学价值，能通过可以以十分良好的收率和极佳的纯度选择性地获得(S)对映体的有效的合成方法获得式(I)的中间体一直是很重要的。

一些制备式(I)化合物的方法是已经已知的。

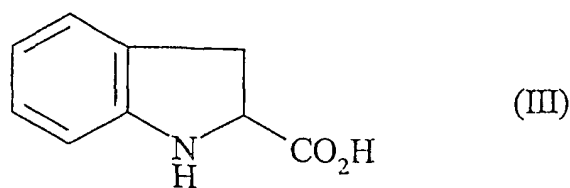
因此，专利说明书 EP 0 308 339 和 EP 0 308 341 描述了通过用(R)- $\alpha$ -甲基苄胺拆分外消旋的二氢吲哚-2-甲酸来获得(2S)-二氢吲哚-2-甲酸。通过分级结晶将(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的(R)- $\alpha$ -甲基苄胺盐分离出来，然后对其进行酸化，得到式(I)化合物。

该方法具有使用价格合理且十分易得的起始材料和试剂的优点。

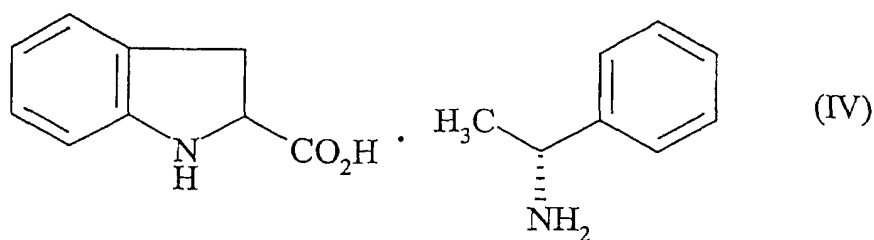
另一方面，使用该方法时，式(I)化合物的收率仅为 35%。

申请人现已研发了一种用于合成式(I)化合物的方法，在该方法中，在拆分反应过程中形成的(2R)异构体可以被再循环利用。以该方式进行的方法使得以 50%至 70%的收率(其取决于进行的再循环操作次数)从外消旋的二氢吲哚-2-甲酸开始来获得式(I)化合物成为可能。

更具体地，本发明涉及一种合成式(I)化合物的方法，其特征在于：使式(III)的外消旋的二氢吲哚-2-甲酸与手性胺反应：

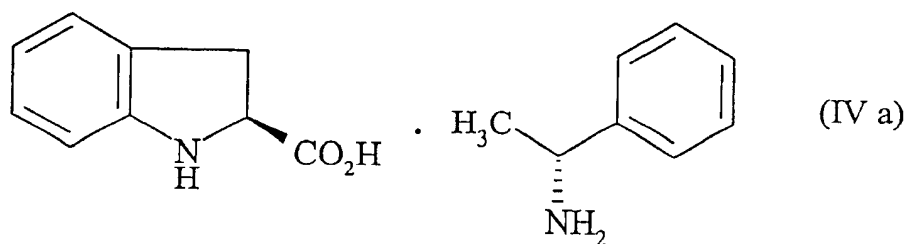


得到式(IV)的盐：



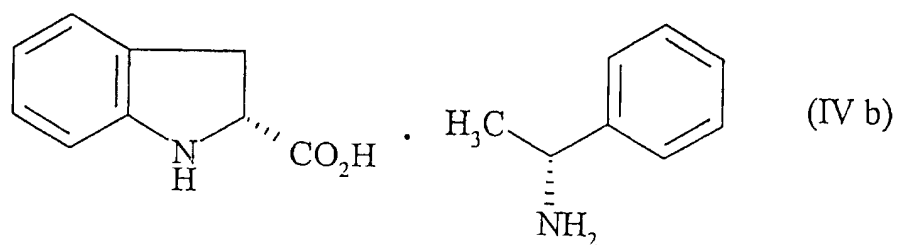
将其滤出，从而：

- 一方面, 分离出晶体形式的式(IV a)的(2S)异构体:



然后将式(IV a)化合物用盐酸处理, 得到式(I)化合物,

- 另一方面, 通过蒸发滤液分离出其中(2R)异构体占优势的式(IV a)的(2S)异构体和式(IV b)的(2R)异构体的混合物:



然后将该混合物用盐酸处理, 得到(2R)-二氢吲哚-2-甲酸和(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的混合物, 其中(2R)酸占优势,

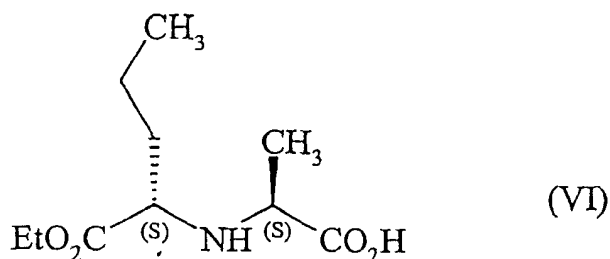
通过与氢氧化钠溶液在 140 至 200℃ 的温度下、于 5 至 15 巴的压力下进行反应而将其外消旋化,

在分离后得到式(III)的化合物, 对其重复进行上述的一系列操作, 然后, 在已经进行了 2 至 6 次循环后, 将由式(I)化合物组成的所有部分合并。

从而, 以 50%至 70%的收率得到了式(I)化合物, 收率取决于所进行的循环次数。

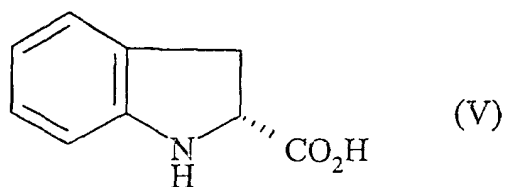
其化学和对映体纯度非常好, 这使得其可特别有利地用于合成式(II)的培哌普利。

例如, 将根据本发明的方法获得的式(I)化合物催化氢化, 然后将由此获得的(2S,3aS,7aS)-全氢吲哚-2-甲酸与式(VI)的化合物偶联:



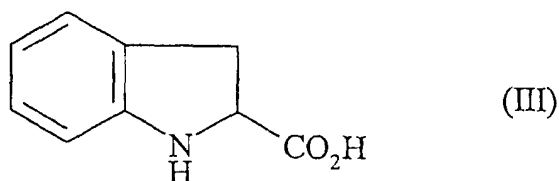
这使得可以以十分令人满意的纯度和收率获得式(II)的培哌普利。

本发明还涉及上述方法的变体，其中存在反应的式(V)的(2R)-二氢吲哚-2-甲酸：

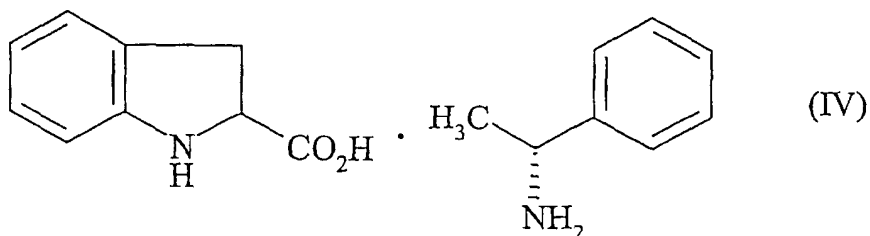


通过与氢氧化钠溶液在 140 至 200℃ 的温度下、于 5 至 15 巴的压力下进行反应而将其外消旋化，

在分离后得到式(III)的化合物：

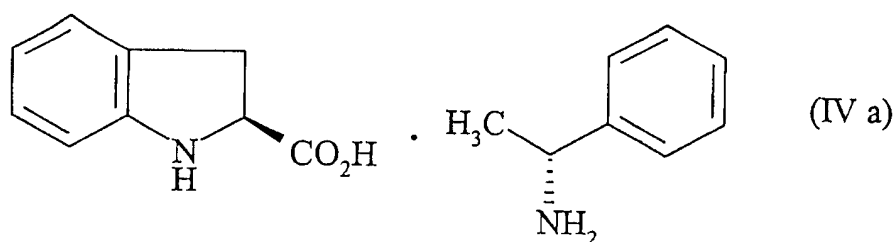


使其与手性胺反应，得到式(IV)的盐：



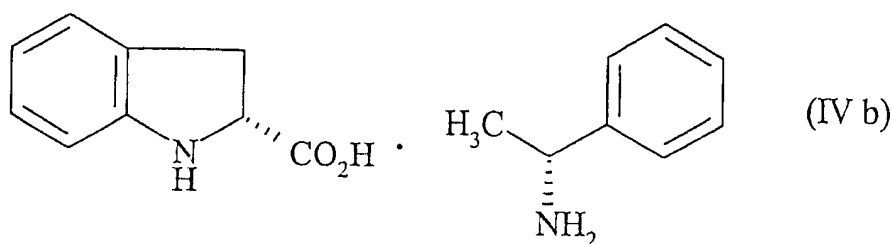
将其滤出，从而：

- 一方面，分离出晶体形式的式(IV a)的(2S)异构体：



然后将式(IV a)化合物用盐酸处理, 得到式(I)化合物,

- 另一方面, 通过蒸发滤液分离出其中(2R)异构体占优势的式(IV a)的(2S)异构体和式(IV b)的(2R)异构体的混合物:



然后将该混合物用盐酸处理, 得到(2R)-二氢吲哚-2-甲酸和(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的混合物, 其中(2R)酸占优势,

如果需要, 对其重复进行上述的一系列操作,

然后, 在已经进行了 1 至 6 次循环后, 将由式(I)化合物组成的所有部分合并。

在可用于本发明的方法的手性胺或其变体中, 可非限制性地提及的有(R)- $\alpha$ -甲基苄胺、1-(1-萘基)-乙胺、麻黄碱、 $\alpha$ -糜蛋白酶、仲丁胺、1-氨基-2-甲基丁烷、N,N-二甲基-1-苯基乙胺、1-环己基乙胺、环丝氨酸、2-(甲氧基甲基)-吡咯烷、 $\alpha$ -二甲氨基- $\epsilon$ -己内酰胺、异冰片基胺、1-(4-硝基苯基)-乙胺、 $\alpha$ -氨基- $\epsilon$ -己内酰胺、2-氨基-1-丁醇、1-氨基-2-丙醇、辛可尼定、辛可宁、N-甲基-麻黄碱、苯丙氨醇(phenylalaninol)、奎尼定、缬氨醇(valinol)、 $\alpha$ -苯基-甘氨酸(glycinol)、亮氨酸(leucinol)。

优选的手性胺是(R)- $\alpha$ -甲基苄胺。

“其中(2R)异构体占优势的混合物”应理解为意指其中(2R)异构体占混合物大多数的(2R)和(2S)异构体的混合物。

以下实施例用来对本发明进行说明。

## 实施例: (2S)-二氢吲哚-2-甲酸

### 步骤 A: 外消旋的二氢吲哚-2-甲酸的拆分

将 3.7 kg (R)- $\alpha$ -甲基苄胺加入到 5 kg 二氢吲哚-2-甲酸在乙醇中的溶液中, 然后将该混合物搅拌 2 小时并对其进行过滤。

### 步骤 A<sub>1</sub>: (2S)-二氢吲哚-2-甲酸

将步骤 A 中所收集的白色沉淀用异丙醇重结晶, 然后将其溶解于 13 升水中, 加入 12 升 1N 的盐酸溶液。搅拌 2 小时后, 将沉淀滤出, 然后对其进行洗涤和干燥, 得到化学纯度为 98% 和对映体纯度大于 99.5% 的晶体形式的 (2S)-二氢吲哚-2-甲酸(«第 1 部分»)(1.80 kg)。

### 步骤 A<sub>2</sub>: 二氢吲哚-2-甲酸(其中(2R)占优势的混合物)

将步骤 A 中所收集的滤液蒸发并将所得的残余物溶解于 13 升水中, 然后加入 12 升 1N 的盐酸溶液。搅拌 2 小时后, 将沉淀滤出, 然后对其进行洗涤和干燥, 得到其中 (2R) 对映体占优势的 (2R) 和 (2S) 对映体的混合物形式的二氢吲哚-2-甲酸(2.6 kg)。

### 步骤 B: 外消旋化

将步骤 A<sub>2</sub> 中所获得的沉淀(2.6 kg)引入到高压釜中, 然后加入 12 升水和 3.1 升 8.65N 的氢氧化钠溶液, 然后将其在 170℃ 下、于 7 巴的压力下加热 3 小时。

随后, 使反应混合物降至环境温度, 然后将其转移到反应器中, 随后在将其温度维持在 20 至 25℃ 的情况下向其中加入浓盐酸直至达到 pH 3.4。

然后, 将该混合物搅拌 1 小时, 随后将沉淀滤出、洗涤并干燥, 以 90% 的收率得到外消旋的二氢吲哚-2-甲酸(2.34 kg)。

### 步骤 C: 二氢吲哚-2-甲酸的再循环

按照步骤 A 的方法拆分步骤 B 中获得的外消旋的二氢吲哚-2-甲酸(2.34 kg)。

分离出由此形成的(2S)-二氢吲哚-2-甲酸的(R)- $\alpha$ -甲基苄胺盐, 然后按照步骤 A<sub>1</sub> 的方法用盐酸处理, 得到化学纯度为 98%和对映体纯度大于 99.5%的晶体形式的(2S)-二氢吲哚-2-甲酸(«第 2 部分»)(0.84 kg)。

然后, 将步骤 A<sub>1</sub> 中获得的第 1 部分和步骤 C 中获得的第 2 部分合并。

从而以 52.8%的总收率获得了化学纯度为 98%和对映体纯度大于 99.5%的(2S)-二氢吲哚-2-甲酸。