

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07K 5/06 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480021208.6

[45] 授权公告日 2008年12月3日

[11] 授权公告号 CN 100439392C

[22] 申请日 2004.7.29

[21] 申请号 200480021208.6

[30] 优先权

[32] 2003.7.31 [33] EP [31] 03291930.0

[86] 国际申请 PCT/FR2004/002036 2004.7.29

[87] 国际公布 WO2005/012328 法 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.23

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 C·菲吉耶 T·迪比费

P·朗格卢瓦

[56] 参考文献

EP 1321471 A 2003.6.18

审查员 杨振宇

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 隗永良

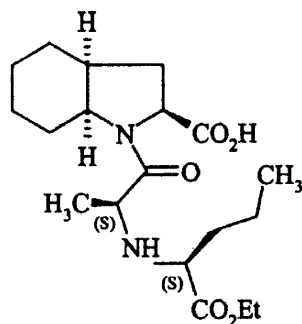
权利要求书3页 说明书5页

[54] 发明名称

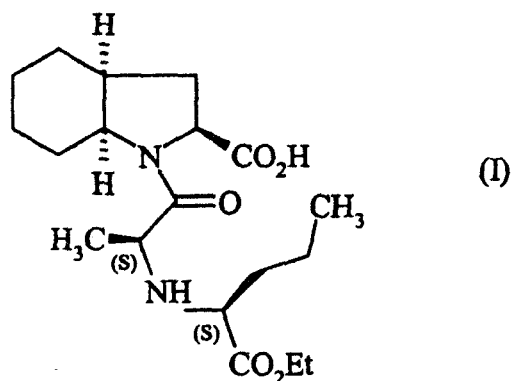
合成培哌普利及其药学可接受盐的新方法

[57] 摘要

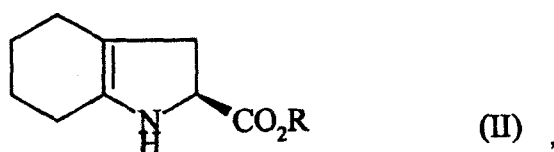
本发明涉及合成式(I)的培哌普利及其药学可接受盐的方法。



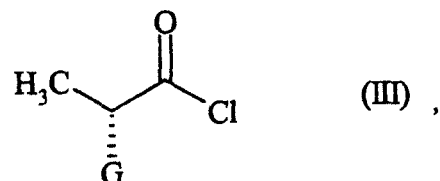
1. 合成式(I)化合物及其药学可接受盐的方法,



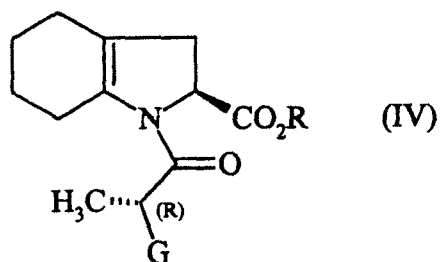
其特征在于: 在碱存在下使式(II)化合物



其中 R 表示氢原子或苄基或直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基,  
与具有 R 构型的式(III)化合物反应,



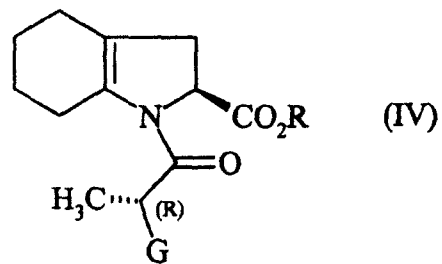
其中 G 表示氯、溴或碘原子, 或羟基、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三  
氟甲磺酰氧基,  
生成式(IV)化合物,



其中 R 和 G 如前所定义,

使式(IV)化合物与具有 S 构型的式(V)化合物反应,



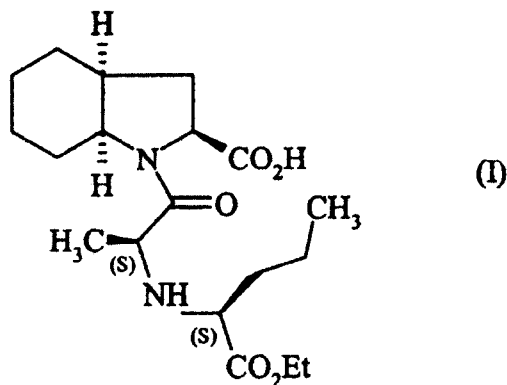


其中 R 表示氢原子或苄基或直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, G 表示氯或溴原子, 或羟基、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基。

9. 根据权利要求 1 至 7 任一项的方法, 用于合成叔丁基胺盐形式的培哌普利。

## 合成培哌普利及其药学可接受盐的新方法

本发明涉及合成式(I)的培哌普利及其药学可接受盐的方法。



培哌普利及其药学可接受盐、更特别是其叔丁胺盐具有有价值的药理学特性。

它们的主要特性是抑制血管紧张素 I 转化酶(或激肽酶 II)，这在一方面可防止十肽血管紧张素 I 向八肽血管紧张素 II(血管收缩剂)的转化，另一方面可防止缓激肽(血管扩张剂)降解为无活性肽。

这两种作用有助于培哌普利在心血管疾病、更特别是动脉高血压和心力衰竭中的有益作用。

培哌普利、其制备和其在治疗学中的用途已在欧洲专利说明书 EP 0049658 中述及。

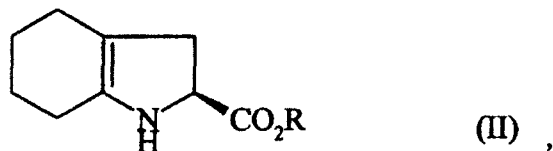
鉴于该化合物的药学价值，重要的是能够通过可容易地转换至工业规模的有效合成方法获取该化合物，该方法可以从价格合理的起始物质开始生成高产率且纯度优异的培哌普利。

专利申请 EP 0308341 描述了通过偶联(2S,3aS,7aS)-八氢吲哚-2-羧酸苄基酯和 N-[(S)-1-羧基丁基]-(S)-丙氨酸乙酯、然后通过催化氢化将杂环的羧酸基脱保护来合成培哌普利。

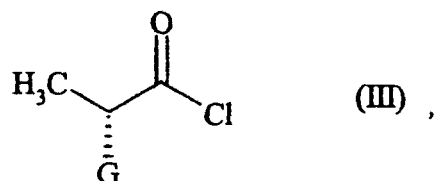
(2S,3aS,7aS)-八氢吲哚-2-羧酸酯非市售产品，其制备要求从吲哚-2-羧酸开始的若干合成步骤(包括拆分步骤)。

申请人现已开发出一种使用易于获得的起始物质合成培哌普利的  
方法。

更具体而言，本发明涉及合成培哌普利及其药学可接受盐的方法，其  
特征在于：在碱存在下使式(II)化合物

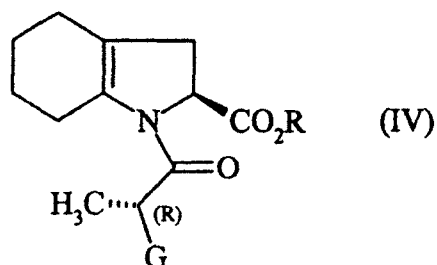


其中 R 表示氢原子或苄基或直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，  
与具有(R)构型的式(III)化合物反应，



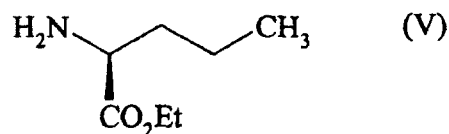
其中 G 表示氯、溴或碘原子，或羟基、对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三  
氟甲磺酰氧基，

生成式(IV)化合物，

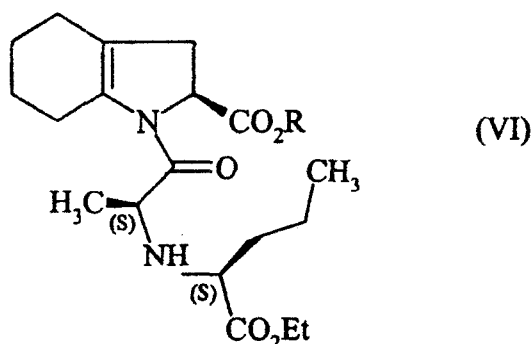


其中 R 和 G 如前所定义，

使式(IV)化合物与具有(S)构型的式(V)化合物反应，



生成式(VI)化合物，



其中 R 如前所定义,

在催化剂如钨、铂、铑或镍存在下将式(VI)化合物氢化,必要时在脱保护后生成式(I)化合物。

在可用于式(II)和(III)化合物之间反应的碱中,可提及但不意味以任何方式限于有机胺,如三乙胺、吡啶和二异丙基乙基胺,和无机碱,如 NaOH、KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub> 和 KHCO<sub>3</sub>。

当 G 表示氯、溴或碘原子,或对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基时,式(IV)和(V)化合物之间的反应优选在碱存在下进行,所述碱优选有机胺如三乙胺、吡啶或二异丙基乙基胺,或无机碱如 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub> 或 KHCO<sub>3</sub>。

当 G 表示羟基时,式(IV)和(V)化合物之间的反应优选在活化试剂的存在下进行,所述活化试剂如 N-甲基-N-苯基-氨基三苯基碘化磷或六甲替磷酰三胺(hexamethylphosphorus triamide)以及高氯酸铵,或当 R 不为氢原子时,通过 Mitsunobu 反应进行。

式(IV)化合物是新产物,可用作化学或药学工业、尤其是在合成培哌普利中的合成中间体,并就此构成本发明的构件部分。

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

**步骤 A:** (2S)-1-[(2R)-2-溴丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯

将 200g (2S)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯和 1.5L 二氯甲烷置于反应器中,然后使反应混合物的温度为 0℃并先后加入 201ml 二异丙基乙基胺和 132g (2R)-2-溴丙酰氯。随后,使混合物的温度至环境温度。在该温度下搅拌 1 小时后,用水、然后用稀乙酸溶液洗涤该混合物。如此

获得的(2S)-1-[(2R)-2-溴丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯溶液就此用于下一步骤。

**步骤 B:** (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯

将 123g (2S)-2-氨基戊酸乙酯、160ml 三乙胺和 160ml 乙腈置于反应器中，然后使混合物的温度为 60℃，缓慢加入步骤 A 中获得的溶液并回流 4 小时。回到环境温度后，用水和稀乙酸溶液洗涤混合物，然后蒸出溶剂，得到(2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯。

**步骤 C:** (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]八氢-1H-吲哚-2-羧酸

将 200g 上步获得的化合物在乙酸中的溶液、然后将 5g 10% Pt/C 置于氢化容器中。在 5 巴压力下、15 至 30℃ 下氢化，直至已经吸收理论量的氢。过滤除去催化剂，然后冷却至 0 至 5℃ 并过滤回收所得固体。洗涤滤饼并干燥至恒重。由此获得(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]八氢-1H-吲哚-2-羧酸，产率 85%，对映体纯度为 98%。

**步骤 D:** (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]八氢-1H-吲哚-2-羧酸叔丁基胺盐

将上步中获得的沉淀(200g)溶于 2.8L 乙腈中，然后加入 40g 叔丁基胺和 0.4L 乙酸乙酯。

随后将所得悬液回流，直至完全溶解，然后将所得溶液在加热状态下过滤，搅拌的同时冷却至 15 至 20℃ 的温度。

然后滤出所得沉淀，再用乙腈制成糊状，干燥，然后从乙酸乙酯中重结晶，得到期望产物，产率为 95%，对映体纯度为 99%。

**实施例 2:** (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]八氢-1H-吲哚-2-羧酸叔丁基胺盐

**步骤 A:** (2S)-1-[(2R)-2-溴丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸

向反应器中置入 200g (2S)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸、75ml 水和 150ml 甲苯，然后使混合物的温度为 0-5℃，并加入 250ml 5M 氢氧化钠溶液，接着加入 202g (2R)-2-溴丙酰氯的甲苯溶液，同时保持温度低于 10℃，并加入 5M 氢氧化钠溶液将混合物 pH 保持在 10。在 10℃ 下再搅拌 1 小时后，加入浓盐酸，调节混合物 pH 至 6。

分离甲苯相，然后向水相加入浓盐酸，调节 pH 至 2。

然后过滤所形成的沉淀，干燥，得到 (2S)-1-[(2R)-2-溴丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸。

步骤 B: (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸

向反应器中置入 105g (2S)-2-氨基戊酸乙酯、135ml 三乙胺和 135ml 乙腈，然后使混合物的温度为 60℃，缓慢加入 200g 步骤 A 中获得的化合物在 1.3L 二氯甲烷中的溶液，随后回流 4 小时。回到环境温度后，用水和稀乙酸溶液洗涤混合物，然后蒸出溶剂，得到 (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸。

步骤 C 和 D: 同实施例 1 的步骤 C 和 D。

实施例 3: (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙氧基羰基)丁基氨基]-丙酰基]-八氢-1H-吲哚-2-羧酸叔丁基胺盐

步骤 A: (2S)-1-[(2R)-2-{对甲苯磺酰氧基}丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯

将 200g (2S)-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯和 1.5L 二氯甲烷置于反应器中，然后使反应混合物的温度至 0℃ 并先后加入 201ml 二异丙基乙基胺和 202g 对甲苯磺酸(1R)-2-氯-1-甲基-2-氧代乙基酯。随后，使混合物的温度至环境温度。在该温度下搅拌 1 小时后，用水洗涤该混合物。如此获得的 (2S)-1-[(2R)-2-{对甲苯磺酰氧基}丙酰基]-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-吲哚-2-羧酸苄基酯溶液就此用于下一步骤。

步骤 B 和 D: 同实施例 1 的步骤 B 至 D。