УКРАЇНА

(19) UA (11) 80040 (13) C2

(51) МПК
C07D 209/42 (2007.01)
C07K 5/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

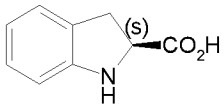
ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ (2S)-ІНДОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ І ЗАСТОСУВАННЯ У СИНТЕЗІ ПЕРИНДОПРИЛУ

1

(21) a200510564
(22) 07.04.2004
(24) 10.08.2007
(86) PCT/FR2004/000857, 07.04.2004
(31) 03/290879.0
(32) 09.04.2003
(33) EP
(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.
(72) Сувьє Жан-Клод , FR, Лекув Жан-П'єр , FR
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR
(56) EP, 0308341, A1, 22.03.1989
EP, 0468592, A2, 29.01.1992
DE, 3727411, A1, 24.03.1988
US, 5220053, A, 15.06.1993
US, 5367091, A, 22.11.1994
EP, 0703212, A1, 27.03.1996

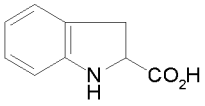
(57) 1. Спосіб синтезу (2S)-індолін-2-карбонової кислоти формули (I):



(I)

,

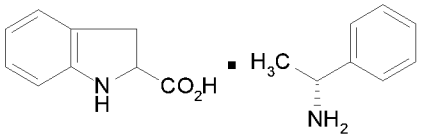
який **відрізняється** тим, що рацемічну індолін-2-карбонову кислоту формули (III):



(III)

,

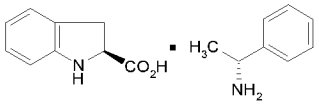
піддають реакції з хіральним аміном з тим, щоб одержати сіль формули (IV):



(IV)

,

яку відфільтровують, і виділяють:
з одного боку, (2S) ізомер формули (IVa):



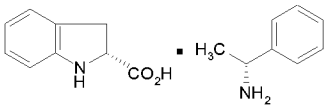
(IVa)

,

у формі кристалів,

2

сполуку формули (IVa) потім обробляють хлористоводневою кислотою з тим, щоб одержати сполуку формули (I),
і з іншого боку, суміш (2S) ізомеру формули (IVa) і (2R) ізомеру формули (IVb), в якій (2R) ізомер переважає:

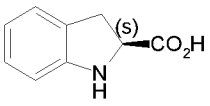


(IVb)

,

шляхом випаровування фільтрату,
суміш потім обробляють хлористоводневою кислотою з тим, щоб одержати суміш (2R)-індолін-2-карбонової кислоти і (2S)-індолін-2-карбонової кислоти, в якій (2R) кислота переважає,
яку рацемізують реакцією з розчином гідроксиду натрію,
при температурі від 140 до 200°C,
під тиском від 5 до 15 бар,
з тим, щоб одержати, після виділення, сполуку формули (III), з якою повторюють ряд операцій, які описуються вище,
потім, після проведення від 2 до 6 циклів, всі складові одержання сполуки формули (I), об'єднують.

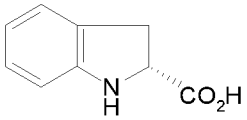
2. Спосіб синтезу (2S)-індолін-2-карбонової кислоти формули (I):



(I)

,

який відрізняється тим, що піддають реакції (2R)-індолін-2-карбонову кислоту формули (V):

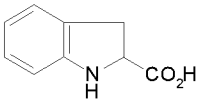


(V)

,

яку рацемізують реакцією з розчином гідроксиду натрію,
при температурі від 140 до 200°C,
під тиском від 5 до 15 бар,
з тим, щоб одержати, після виділення, сполуку формули (III):

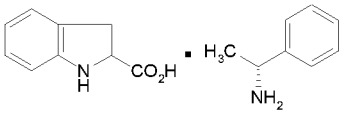
(19) UA (11) 80040 (13) C2



(III)

,

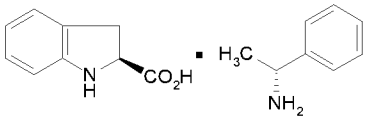
яку піддають реакції з хіральним аміном з тим, щоб одержати сіль формули (IV):



(IV)

,

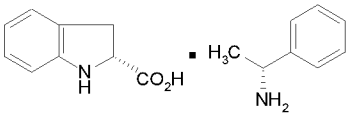
яку відфільтровують, і виділяють:
з одного боку, (2S) ізомер формули (IVa):



(IVa)

,

у формі кристалів,
сполуку формули (IVa) потім обробляють хлористоводневою кислотою, з тим, щоб одержати сполуку формули (I),
і з іншого боку, суміш (2S) ізомеру формули (IVa) і (2R) ізомеру формули (IVb), в якій (2R) ізомер переважає:



(IVb)

,

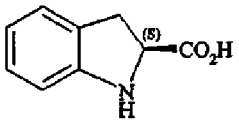
шляхом випаровування фільтрату,
суміш потім обробляють хлористоводневою кислотою, з тим, щоб одержати суміш (2R)-індолін-2-карбонової кислоти і (2S)-індолін-2-карбонової кислоти, в якій (2R) кислота переважає,
з якою повторюють, якщо бажано, ряд операцій, описаних вище,
потім, після проведення від 1 до 6 циклів, всі складові, одержані зі сполуки формули (I), об'єднують.

3. Спосіб синтезу за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що хіральний амін являє собою (R) – α – метилбензиламін .

4. Спосіб синтезу периндоприлу або його фармацевтично прийнятних солей, починаючи зі сполуки формули (I), який **відрізняється** тим, що вказану сполуку формули (I) одержують відповідно до способу за будь-яким з пп. 1-3.

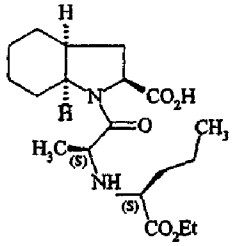
Даний винахід відноситься до способу синтезу (2S)-індолін-2-карбонової кислоти, і до застосування у синтезі периндоприлу і його фармацевтично прийнятних солей.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до нового способу промислового синтезу (2S)-індолін-2-карбонової кислоти формули (I):



(I)

Сполука формули (I), одержана відповідно до способу за даним винаходом, є корисною у синтезі периндоприлу формули (II):



(II)

і у синтезі його фармацевтично прийнятних солей.

Периндоприл і його солі володіють цінними фармакологічними властивостями.

Їх головною властивістю є інгібування ангіотензин І перетворюючого ферменту (або кіназа ІІ), що дозволяє, з одного боку, запобігти перетворенню декапептид ангіотензину І на октапептид ангіотензин ІІ (вазоконстриктор) і, з іншого боку, запобігти деградації брадикініну (вазодилататор) до пасивного пептиду.

Ці дві дії сприяють корисним впливам периндоприлу на серцево-судинні захворювання, більш конкретно на артеріальну гіпертензію і параліч серця.

Периндоприл, його одержання і його застосування у лікуваннях розкриті [в описі Європейського патенту ЕР 0 049 658].

Беручи до уваги фармацевтичне значення цієї сполуки, було важливим спромогтись одержати проміжну сполуку формули (I) ефективним способом синтезу, який дозволяє одержати (S) енантіомер селективно з дуже хорошим виходом і з відмінною чистотою.

Деякі способи для одержання сполуки формули (I) вже відомі.

Так, [патентні описи ЕР 0 308 339 і ЕР 0 308 341] розкривають одержання (2S)-індолін-2-карбонової кислоти шляхом розщеплення рацемічної індолін-2-карбонової кислоти, використовуючи (R)-α-метилбензиламін. (R)-α-метилбензиламінна сіль (2S)-індолін-2-карбонової кислоти виділяють фракційною кристалізацією, потім окислюють з тим, щоб одержати сполуку формули (I).

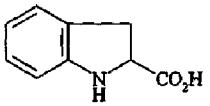
Такий спосіб має перевагу використання вихідного матеріалу і реагентів, які мають розумну ціну і дуже легко доступні.

З іншого боку, вихід сполуки формули (I), використовуючи такий спосіб, складає тільки 35%.

Заявник на даний момент розробив спосіб синтезу сполуки формули (I), в якій (2R) ізомер, який утворюється протягом протікання реакції розщеплення, використовують повторно. Спосіб, розроблений таким чином, робить можливим одержання сполуки формули (I) з виходом, починаючи з рацемічної індолін-2-карбонової кислоти, що знахо-

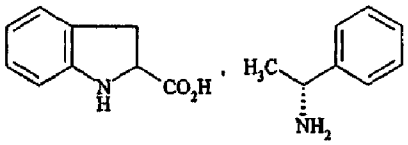
диться в діапазоні від 50% до 70%, відповідно до кількості операцій повторного використання, які проводяться.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу синтезу сполуки формули (I), який відрізняється тим, що рацемічну індолін-2-карбонову кислоту формули (III):



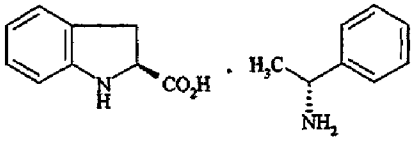
(III)

піддають реакції з хіральним аміном
з тим, щоб одержати сіль формули (IV):



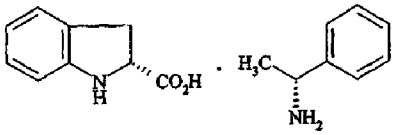
(IV)

яку відфільтровують, і виділяють:
- з одного боку, (2S) ізомер формули (IVa):



(IVa)

у формі кристалів,
сполуку формули (IVa) потім обробляють хлористоводневою кислотою з тим, щоб одержати сполуку формули (I),
- і з іншого боку, суміш (2S) ізомеру формули (IVa) і (2R) ізомеру формули (IVb), в якій (2R) ізомер переважає:



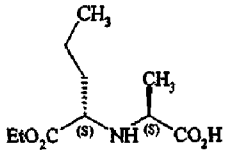
(IVb)

шляхом випаровування фільтрату,
суміш потім обробляють хлористоводневою кислотою з тим, щоб одержати суміш (2R)-індолін-2-карбонової кислоти і (2S)-індолін-2-карбонової кислоти, в якій (2R) кислота переважає,
яку рацемізують реакцією з розчином гідроксиду натрію,
при температурі від 140 до 200°C,
під тиском від 5 до 15 бар,
з тим, щоб одержати, після виділення, сполуку формули (III), з якою повторюють ряд операцій, які описуються вище,
потім, після проведення від 2 до 6 циклів, всі складові, одержані зі сполуки формули (I), об'єднують.

Сполуку формули (I) таким чином одержують з виходом, що варіює від 50% до 70%, відповідно до кількості проведених циклів.

Її хімічна і енантіомерна чистота дуже хороша, що робить її застосування у синтезі периндоприлу формули (II) особливо переважним.

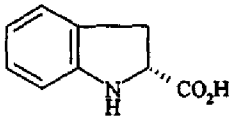
З метою ілюстрації, каталітична гідрогенізація сполуки формули (I), одержаної відповідно до способу винаходу, з наступним зв'язуванням (2S,3aS,7aS)-пергідроіндол-2-карбонової кислоти, одержаної таким чином, зі сполукою формули (VI):



(VI)

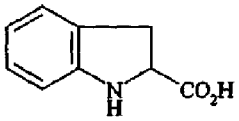
дозволяє одержати периндоприл формули (II) з дуже задовільною чистотою і виходом.

Даний винахід відноситься також до варіанту вищезазначеного способу, в якому піддають реакції (2R)-індолін-2-карбонову кислоту формули (V):



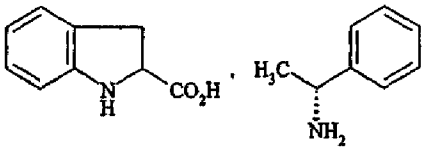
(V)

яку рацемізують реакцією з розчином гідроксиду натрію,
при температурі від 140 до 200°C,
під тиском від 5 до 15 бар,
з тим, щоб одержати, після виділення, сполуку формули (III):



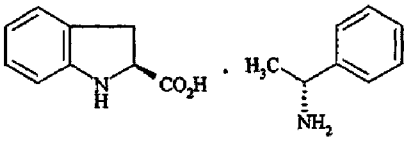
(III)

яку піддають реакції з хіральним аміном з тим, щоб одержати сіль формули (IV):



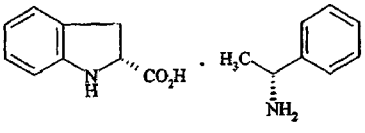
(IV)

яку відфільтровують, і виділяють:
- з одного боку, (2S) ізомер формули (IVa):



(IVa)

у формі кристалів,
сполуку формули (IVa) потім обробляють хлористоводневою кислотою, з тим, щоб одержати сполуку формули (I),
- і з іншого боку, суміш (2S) ізомеру формули (IVa) і (2R) ізомеру формули (IVb), в якій (2R) ізомер переважає:



(IVb)

шляхом випаровування фільтрату,
суміш потім обробляють хлористоводневою кислотою, з тим, щоб одержати суміш (2R)-індолін-2-карбонової кислоти і (2S)-індолін-2-карбонової, в якій (2R) кислота переважає,
з якою повторюють, якщо бажано, ряд операцій, описаних вище,
потім, після проведення від 1 до 6 циклів, всі складові, одержані зі сполуки формули (I), об'єднують.

Серед хіральних амінів, які можуть бути використані у способі відповідно до даного винаходу,

або можуть бути згадані їх варіанти, без будь-якого обмеження, (R)-α-метилбензиламін, 1-(1-нафтил)-етиламін, ефедрин, α-хімотрипсин, втор-бутиламін, 1-аміно-2-метилбутан, N,N-диметил-1-фенілетиламін, 1-циклогексилетиламін, циклосерин, 2-(метоксиметил)-піролідин, α-диметиламіно- є -капролактам, ізобороніламін, 1-(4-нітрофеніл)-етиламін, α-аміно- є -капролактам, 2-аміно-1-бутанол, 1-аміно-2-пропанол, цинхонідин, цилхонін, N-метил-ефедрин, фенілаланінол, хінідин, валінол, феніл-гліцинол, лейцинол.

Переважним хіральним аміном є (R)-α-метилбензиламін.

"Суміш, в якій (2R) переважає", як повинно бути зрозумілим, означає суміш (2R) і (2S) ізомерів, в якій (2R) ізомер складає більшу частину суміші.

Приклад, наведений нижче, ілюструє винахід.

Приклад: (2S)-індолін-2-карбонова кислота

Стадія А: Розщеплення рацемічної індолін-2-карбонової кислоти

3,7кг (R)-α-метилбензиламіну додають до розчину 5кг індолін-2-карбонової кислоти в етанолі і потім суміш перемішують протягом 2год. і фільтрують.

Стадія A_1: (2S)-індолін-2-карбонова кислота

Білий осад, зібраний на Стадії А, перекристалізовують з ізопропанолу і потім розчиняють в 13 літрах води, і додають 12 літрів розчину 1N хлористоводневої кислоти. Після перемішування протягом 2год., осад відфільтровують і потім промивають і сушать з тим, щоб одержати (2S)-індолін-2-карбонову кислоту ("перша складова") у формі кристалів (1,80кг) з хімічною чистотою 98% і енантіомерною чистотою більшою, ніж 99,5%.

Стадія A_2: Індолін-2-карбонова кислота (суміш, в якій (2R) переважає)

Фільтрат, зібраний на Стадії А, випаровують і одержаний залишок розчиняють в 13 літрах води і потім додають 12 літрів розчину 1N хлористоводневої кислоти. Після перемішування протягом 2год., осад відфільтровують і потім промивають і сушать з тим, щоб одержати індолін-2-карбонову кислоту у формі суміші (2R) і (2S) енантіомерів (2,6кг), в якій (2R) енантіомер переважає.

Стадія В: Рацемізація

В автоклав вміщують осад, одержаний на Стадії A_2, (2,6кг), і потім 12 літрів води і 3,1 літрів розчину 8,65N гідроксиду натрію, потім нагрівають при 170°С протягом 3год. під тиском 7 бар.

Реакційну суміш згодом доводять до температури навколишнього середовища і потім переносять в реактор, і згодом додають концентровану хлористоводневу кислоту, доки не досягнуть pH3,4, підтримуючи температуру між 20 і 25°С.

Суміш потім перемішують протягом 1 год. і осад згодом відфільтровують, промивають і висушують з тим щоб одержати рацемічну індолін-2-карбонову кислоту з виходом 90% (2,34кг).

Стадія С: Повторне використання індолін-2-карбонової кислоти

Рацемічну індолін-2-карбонову кислоту, одержану на Стадії В, (2,34кг) розчиняють відповідно до методики на Стадії А.

(R)-α-метилбензиламінну сіль (2S)-індолін-2-карбонової кислоти, утворену таким чином, виділяють і потім обробляють хлористоводневою кислотою відповідно до методики на Стадії A_1 з тим, щоб одержати (2S)-індолін-2-карбонову кислоту ("друга складова") у формі кристалів (0,84кг), що має хімічну чистоту 98% і енантіомерну чистоту більшу, ніж 99,5%.

Першу складову, одержану на Стадії A_1, і другу складову, одержану на Стадії С, потім об'єднують.

(2S)-індолін-2-карбонову кислоту таким чином одержують з повним виходом 52,8%, хімічною чистотою 98,% і енантіомерною чистотою більшою, ніж 99,5%.

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева Підписне Тираж 26 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601