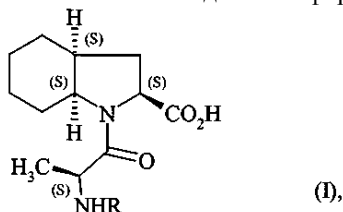
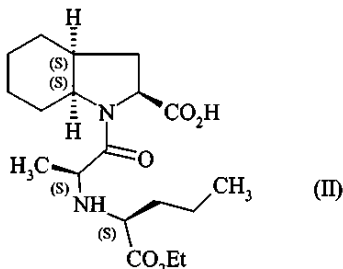


Представленное изобретение касается синтеза соединений формулы (I)



в которой R представляет собой атом водорода или защитную группу для аминогруппы, и их применения в синтезе периндоприла формулы (II)



и его фармацевтически приемлемых солей.

Периндоприл, его фармацевтически приемлемые соли и, в особенности, его трет-бутиламинная соль имеет ценные фармакологические свойства.

Его основным свойством является ингибирование ангиотензин I конвертирующего фермента (или киназы II), что приводит, с одной стороны, к предотвращению превращения декапептида ангиотензина I в октапептид ангиотензин II (вазоконстриктор) и, с другой стороны, к предотвращению деградации брадикинина (вазодилатор) в неактивный пептид.

Эти два действия обуславливают целебное действие периндоприла на сердечно-сосудистые заболевания, более предпочтительно на артериальную гипертензию и сердечную недостаточность.

Периндоприл, его получение и его применение в терапевтических целях описано в описании европейского патента EP 0049658.

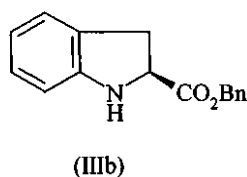
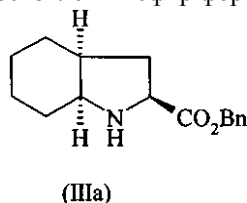
Ввиду фармацевтической ценности этого соединения, важным является доступность его получения с помощью эффективного способа синтеза, легкость транспортировки в промышленных масштабах, что дает периндоприл с хорошим выходом и с превосходной чистотой.

Патент EP 0308341 описывает промышленный синтез периндоприла путем конденсирования сложного бензильного эфира (2S,3aS,7aS)-октагидроиндол-2-карбоновой кислоты со сложным этиловым эфиром N-[(S)-1-карбоксибутил]-(S)-аланина в присутствии дициклогексикарбодиимида, с последующим снятием защиты с карбоксильной группы гетероцикла, используя каталитическое гидрирование.

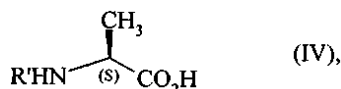
К недостаткам этого способа относится применение дициклогексикарбодиимида.

Заявитель разработал новый способ синтеза периндоприла, который использует другие конденсирующие агенты.

Особенно представленное изобретение касается способа синтеза периндоприла, где способ отличается тем, что сложный бензильный эфир формулы (IIIa) или (IIIb)



или аддитивную соль сложного эфира формулы (IIIa) или (IIIb) с минеральной кислотой или органической кислотой взаимодействует с аланином формулы (IV)

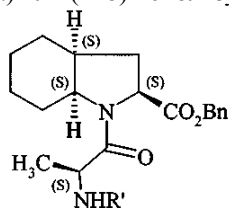


в которой R' представляет собой защитную группу для аминогруппы,

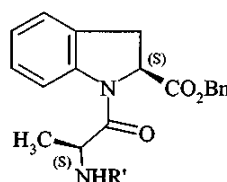
в присутствии конденсирующего агента, который выбирают из следующих реагентов и пар реагентов:

гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида,
гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/1-гидроксибензотриазол,
гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/1-гидрокси-7-азабензотриазол,
гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/N-гидрохлоридсукцинимид,

гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/3-гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин,
 гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/N-гидроксифталимид,
 дициклогексилкарбодиимид/1-гидрокси-7-азабензотриазол,
 дициклогексилкарбодиимид/N-гидроксиукцинимид,
 дициклогексилкарбодиимид/3-гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин,
 дициклогексилкарбодиимид/N-гидроксифталимид,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,
 O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат,
 бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония гексафторфосфат,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-бис(пентаметилен)урония гексафторфосфат,
 хлортрипирролидинофосфония гексафторфосфат,
 хлор-1,1,3,3-бис(тетраметилен)формаминадия гексафторфосфат,
 хлор-1,1,3,3-бис(пентаметилен)формаминадия гексафторфосфат,
 N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин,
 O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/N-метилморфолин,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/коллиндин,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония гексафторфосфат,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония гексафторфосфат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония тетрафторборат,
 O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония тетрафторборат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(5-норборнен-2,3-дикарбоксамидо)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 ангидрид пропанфосфоновой кислоты,
 имид N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты и
 N-гидрокси-1,2-дигидро-2-оксопиридин,
 необязательно, в присутствии основания,
 с образованием соединения формулы (Va) или (Vb) соответственно, в зависимости от того, какое из соединений формулы (IIIa) или (IIIb) используют как исходный материал



(Va)



(Vb)

в которой R' является таким, как тут определено выше,
 которое подвергают реакции каталитического гидрирования в присутствии палладия с образованием продукта формулы (I).

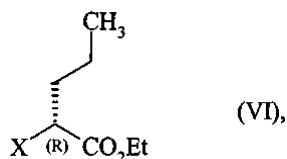
Среди защитных групп для аминогруппы, которые могут быть использованы в представленном изобретении, можно упомянуть, без какого-либо ограничения, трет-бутилоксикарбонильную, бензильную и бензилоксикарбонильную группы.

Каталитическое гидрирование соединения формулы (Va) предпочтительно проводят при давлении водорода меньше чем 10 бар.

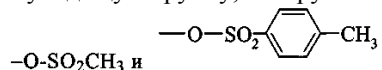
Каталитическое гидрирование соединения формулы (Vb) предпочтительно проводят при давлении водорода от 10 до 35 бар.

Соединение формулы (I), полученное таким образом, впоследствии подвергают, если необходимо, реакции снятия защитной группы с аминогруппы, после реакции конденсирования или с этил 2-

оксопентаноатом в условиях восстановительного аминирования или с соединением формулы (VI)



в которой X представляет собой уходящую группу, которую выбирают из галогена,



с образованием оптически чистого периндоприла, который превращают, при желании, в фармацевтически приемлемую соль, такую как трет-бутиламинная соль.

Примеры, приведенные далее, иллюстрируют изобретение.

Пример 1. (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(трет-Бутилоксикарбонил)амино]пропионил}октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота/способ 1.

Стадия А. Бензил (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(трет-бутилоксикарбонил)амино]пропионил}октагидро-1H-индол-2-карбоксилат.

В реактор, который содержит 200 г бензилового эфира (2S,3aS,7aS)-октагидроиндол-2-карбоновой кислоты паратолуолсульфонат, 65 мл триэтиламина и 1 л этилацетата, вводят при перемешивании на протяжении 10 мин при комнатной температуре 87 г N-[трет-бутилоксикарбонил]-(S)-аланина и 175 г О-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-бис(тетраметиле)урония гексафторфосфата. Гетерогенную смесь нагревают при 30°C на протяжении 3 ч при постоянном перемешивании и потом охлаждают до 0°C и фильтруют. Фильтрат промывают и потом упаривают досуха, получая ожидаемый продукт.

Стадия Б. (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(трет-Бутилоксикарбонил)амино]пропионил}октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Остаток, полученный на предыдущей стадии (200 г), растворяют в 200 мл метилциклогексана и переносят в аппарат для гидрирования; прибавляют 640 мл воды, после чего 26 г 5% палладия на угле, суспендированного в 80 мл метилциклогексана. Смесь гидрируют при давлении 0,5 бар при температуре от 15 до 30°C до абсорбирования теоретического количества водорода. После фильтрования катализатора водную фазу фильтрата промывают метилциклогексаном и потом лиофилизируют, получая ожидаемый продукт с выходом 94%.

Пример 2. (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(трет-Бутилоксикарбонил)амино]пропионил}октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота/способ 2.

Стадия А. Бензил (2S)-1-{(2S)-2-[(трет-бутилоксикарбонил)амино]пропионил}-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксилат.

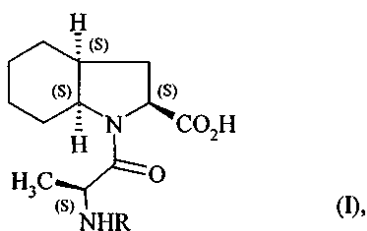
В реактор, который содержит 200 г бензил 2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксилата паратолуолсульфоната, 65 мл триэтиламина и 1 л этилацетата, вводят при перемешивании на протяжении 10 мин при комнатной температуре 89 г N-[трет-бутилоксикарбонил]-(S)-аланина и 151 г О-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-бис(тетраметиле)урония гексафторфосфата. Гетерогенную смесь нагревают при 30°C на протяжении 3 ч при постоянном перемешивании и потом охлаждают до 0°C и фильтруют. Фильтрат промывают и потом упаривают досуха, получая ожидаемый продукт.

Стадия Б. (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(трет-Бутилоксикарбонил)амино]пропионил}октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота.

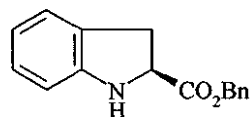
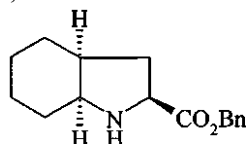
Остаток, полученный на предыдущей стадии (200 г), растворяют в 200 мл метилциклогексана и переносят в аппарат для гидрирования; прибавляют 640 мл воды, после чего 26 г 5% палладия на угле, суспендированного в 80 мл метилциклогексана. Смесь гидрируют при давлении 0,5 бар при температуре от 15 до 30°C до абсорбирования теоретического количества водорода, необходимого для дебензелирования; смесь потом нагревают до температуры от 50 до 100°C и гидрируют при давлении водорода 30 бар до абсорбирования теоретического количества водорода, необходимого для гидрирования кольца. После фильтрования катализатора водную фазу фильтрата промывают метилциклогексаном и потом лиофилизируют, получая ожидаемый продукт.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

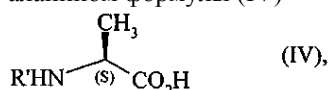
1. Способ синтеза соединений формулы (I)



в которой R представляет собой атом водорода или защитную группу для аминогруппы, отличающийся тем, что сложный бензиловый эфир формулы (IIIa) или (IIIb)



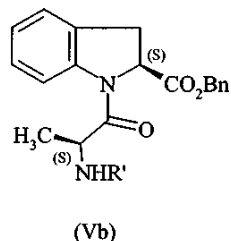
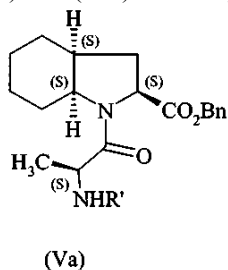
или аддитивную соль сложного эфира формулы (IIIa) или (IIIb) с минеральной кислотой или органической кислотой взаимодействует с аланином формулы (IV)



в которой R' представляет собой защитную группу для аминогруппы, в присутствии конденсирующего агента, который выбирают из следующих реагентов и пар реагентов:

гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида,
 гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/1-гидроксибензотриазол,
 гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/1-гидрокси-7-азабензотриазол,
 гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/N-гидроक्सисукцинимид,
 гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/3-гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин,
 гидрохлорид (1,3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида/N-гидроксифталимид,
 дициклогексилкарбодиимид/1-гидрокси-7-азабензотриазол,
 дициклогексилкарбодиимид/N-гидроक्सисукцинимид,
 дициклогексилкарбодиимид/3-гидрокси-3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин,
 дициклогексилкарбодиимид/N-гидроксифталимид,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,
 O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат,
 бензотриазол-1-ил-окситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония гексафторфосфат,
 O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-бис(пентаметилен)урония гексафторфосфат,
 хлортрипирролидинофосфония гексафторфосфат,
 хлор-1,1,3,3-бис(тетраметилен)формадиния гексафторфосфат,
 хлор-1,1,3,3-бис(пентаметилен)формадиния гексафторфосфат,
 N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин,
 O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/N-метилморфолин,
 O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/коллиндин,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония гексафторфосфат,
 O-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония гексафторфосфат/1-гидроксибензотриазол,
 O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,

О-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония тетрафторборат,
 О-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-бис(тетраметилен)урония тетрафторборат/1-гидроксibenзотриазол,
 О-(5-норборнен-2,3-дикарбоксамидо)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат,
 ангидрид пропанфосфоновой кислоты,
 имид N-гидрокси-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты и
 N-гидрокси-1,2-дигидро-2-оксопиридин,
 необязательно, в присутствии основания,
 с образованием соединения формулы (Va) или (Vb) соответственно, в зависимости от того, какое из
 соединений формулы (IIIa) или (IIIb) используют как исходный материал



в которой R' является таким, как тут определено выше,
 которое подвергают реакции каталитического гидрирования в присутствии палладия с образованием продукта формулы (I).

2. Способ в соответствии с п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (IIIa) используют как исходный материал.

3. Способ в соответствии с п.1, отличающийся тем, что соединение формулы (IIIb) используют как исходный материал.

4. Способ в соответствии с п.2, отличающийся тем, что реакцию гидрирования соединения формулы (Va) проводят при давлении водорода меньше чем 10 бар.

5. Способ в соответствии с п.3, отличающийся тем, что реакцию гидрирования соединения формулы (Vb) проводят при давлении водорода от 10 до 35 бар.

6. Способ синтеза периндоприла или его фармацевтически приемлемой соли, исходя из соединения формулы (I), отличающийся тем, что упомянутое соединение формулы (I) получают с помощью способа синтеза в соответствии с каким-либо одним из пп.1-5.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6