

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4347342号  
(P4347342)

(45) 発行日 平成21年10月21日 (2009. 10. 21)

(24) 登録日 平成21年7月24日 (2009. 7. 24)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 K</b>	<b>5/062</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 K	5/062	
<b>A 6 1 K</b>	<b>38/55</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K	37/64	
A 6 1 P	43/00	(2006. 01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/12	(2006. 01)	A 6 1 P	9/12	
C O 7 B	61/00	(2006. 01)	C O 7 B	61/00	3 0 0

請求項の数 6 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2006-515296 (P2006-515296)
(86) (22) 出願日	平成16年6月28日 (2004. 6. 28)
(65) 公表番号	特表2008-500263 (P2008-500263A)
(43) 公表日	平成20年1月10日 (2008. 1. 10)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2004/001638
(87) 国際公開番号	W02005/005461
(87) 国際公開日	平成17年1月20日 (2005. 1. 20)
審査請求日	平成17年12月27日 (2005. 12. 27)
(31) 優先権主張番号	03291600.9
(32) 優先日	平成15年6月30日 (2003. 6. 30)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ フランス国、エフー 9 2 2 8 4 シュレス ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン 3 5
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者	デュビュフェ, ティエリ フランス国、エフー 7 6 1 9 0 オトルト ー、アレ・デ・シャルミル 1 7

最終頁に続く

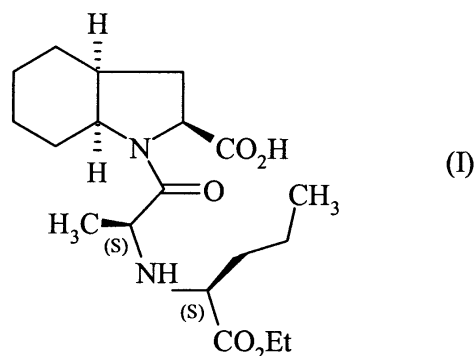
(54) 【発明の名称】 ペリンドブリル及びその薬学的に許容し得る塩の新規合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

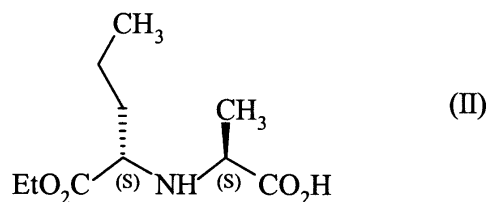
【化 1】



10

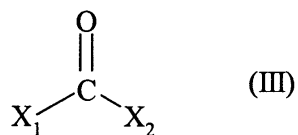
のペリンドブリル及びその薬学的に許容し得る塩の合成方法であって、式 ( I I ) :

【化 2】



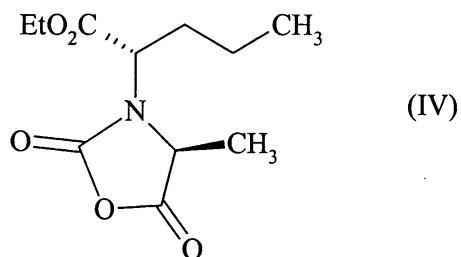
の化合物を、式 ( I I I ) :

【化 3】



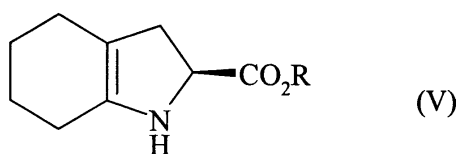
(式中、 $X_1$  及び  $X_2$  は、同一又は異なってもよく、各々脱離基を表す)  
 の化合物と反応させ、式 ( I V ) :

【化 4】



の化合物を得て、それを式 ( V ) :

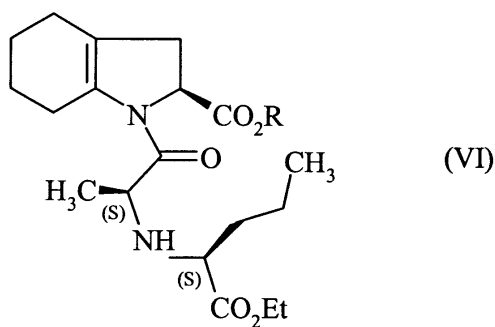
【化 5】



(式中、R は、水素原子を表す)

の化合物又はその無機酸若しくは有機酸との付加塩と反応させ、単離の後、式 ( V I ) :

【化 6】



(式中、R は、上記と同義である)

の化合物を得て、それを 1 ~ 3 0 bar の水素圧下、触媒の存在下に水素化し、式 ( I ) のペリンドプリルを得ることを特徴とする、合成方法。

【請求項 2】

10

20

30

40

50

さらに、式 ( I ) のペリンドブリルを薬学的に許容し得る塩に変換することを含む、請求項 1 記載の合成方法。

【請求項 3】

水素化反応における水素圧が、1 ~ 10 barであることを特徴とする、請求項 1 または 2 記載の合成方法。

【請求項 4】

触媒が、パラジウム、白金、ロジウム及びニッケルから選択される、請求項 1 または 2 記載の合成方法。

【請求項 5】

$X_1$  及び  $X_2$  が、各々塩素原子又はイミダゾリル若しくはトリクロロメトキシ基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の合成方法。

10

【請求項 6】

tert - ブチルアミン塩の形態のペリンドブリルの合成のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

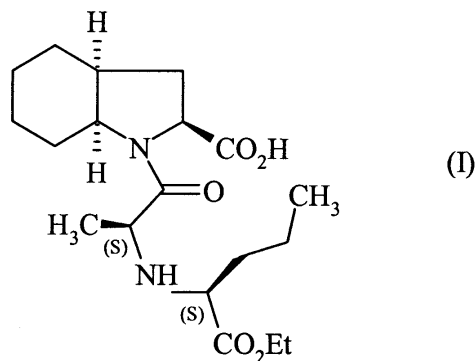
【0001】

本発明は、式 ( I ) :

【0002】

【化 7】

20



30

【0003】

のペリンドブリル及びその薬学的に許容し得る塩の合成方法に関する。

【0004】

ペリンドブリル及びその薬学的に許容し得る塩、とりわけその tert - ブチルアミン塩は、有用な薬理学的特性を有する。

【0005】

その主な特性は、アンジオテンシン I 変換酵素 (すなわち、キナーゼ II) を阻害することであり、それは一方ではデカペプチドであるアンジオテンシン I のオクタペプチドであるアンジオテンシン II (血管収縮因子) への変換を防止することを可能にし、他方ではブラジキニン (血管拡張因子) の不活性ペプチドへの分解を防止することを可能にする。

40

【0006】

それらの 2 つの作用が、心血管疾患における、とりわけ動脈性高血圧及び心不全におけるペリンドブリルの有益な効果に寄与している。

【0007】

ペリンドブリル、その調製及び治療におけるその使用は、欧州特許明細書 E P 0 0 4 9 6 5 8 に記載されている。

【0008】

この化合物の薬学的な重要性を考慮すれば、適度な価格の原料から出発し、良好な収率

50

で且つ優れた純度を有するペリンドプリルをもたらし、容易に工業的なスケールに移行することができる、効果的な合成方法により得られるということは、重要である。

【 0 0 0 9 】

特許明細書 E P 0 3 0 8 3 4 1 は、( 2 S , 3 a S , 7 a S ) - オクタヒドロインドール - 2 - カルボン酸ベンジルエステルと N - [ ( S ) - 1 - カルボキシブチル ] ( S )

アラニンエチルエステルとのペプチド型カップリングと、続く接触水素化によるヘテロ環のカルボキシル基の脱保護による、ペリンドプリルの合成を記載している。

【 0 0 1 0 】

その方法は、原料から良好な収率でペリンドプリルを得られるという利点を有し、その工業的合成も既に記載されている。

10

【 0 0 1 1 】

しかしながら、それはカップリング工程におけるジシクロヘキシルカルボジイミドの使用に伴う欠点：カップリング不純物の形成、及び除去するのが困難な副生成物、ジシクロヘキシル尿素の形成という欠点を有する。

【 0 0 1 2 】

出願人は、それらの二次生成物の形成を回避するペリンドプリルの新規合成方法を開発した。

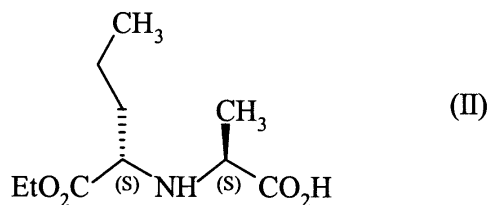
【 0 0 1 3 】

とりわけ、本発明は、ペリンドプリル及びその薬学的に許容し得る塩の合成方法であって、式 ( I I ) :

20

【 0 0 1 4 】

【 化 8 】



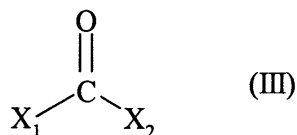
【 0 0 1 5 】

の化合物を、式 ( I I I ) :

30

【 0 0 1 6 】

【 化 9 】



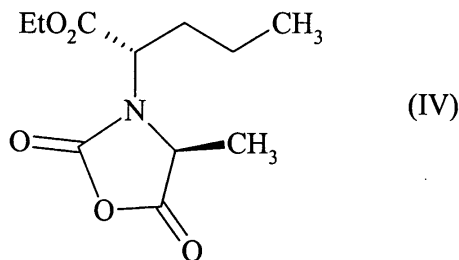
【 0 0 1 7 】

( 式中、X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は、同一又は異なってもよく、各々脱離基を表す ) の化合物と反応させ、式 ( I V ) :

40

【 0 0 1 8 】

【化 10】



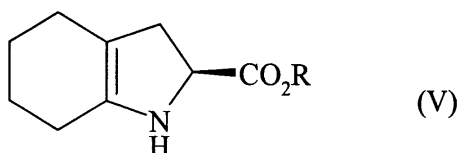
【0019】

10

の化合物を得て、それを式 (V) :

【0020】

【化 11】



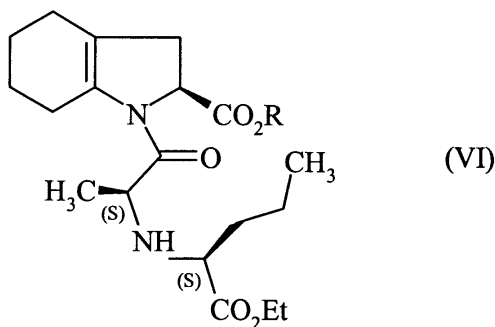
【0021】

(式中、R は、水素原子、あるいはベンジル又は直鎖状若しくは分岐鎖状の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基を表す) の化合物又はその無機酸若しくは有機酸との付加塩と反応させ、単離の後、式 (VI) :

20

【0022】

【化 12】



30

【0023】

(式中、R は、上記と同義である) の化合物を得て、それを 1 ~ 30 bar、好ましくは 1 ~ 10 bar の水素圧下、例えば、パラジウム、白金、ロジウム又はニッケルのような触媒の存在下に水素化し、酸官能基で必要であれば脱保護の後、式 (I) のペリンドプリルを得て、所望の場合、それを薬学的に許容し得る塩、例えば tert - ブチルアミン塩に変換することを特徴とする、合成方法に関する。

40

【0024】

挙げられる適切な脱離基 X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は、いかなる限定を意図するものではないが、ハロゲン原子並びにトシラート基、メシラート基、直鎖状若しくは分岐鎖状の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ基、直鎖状若しくは分岐鎖状の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾテトラゾリル基、直鎖状若しくは分岐鎖状のトリハロ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基、直鎖状若しくは分岐鎖状のトリハロ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ基、及びスクシンイミジルオキシ基を含む。

【0025】

挙げられる好ましい脱離基 X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は、塩素原子並びにイミダゾリル基及びトリクロロメトキシ基を含む。

50

## 【 0 0 2 6 】

以下の実施例は本発明を例示するが、いかなる方法でも本発明を制限するものではない。

## 【 0 0 2 7 】

実施例：(2S, 3aS, 7aS) - 1 - { (2S) - 2 - [ (1S) - 1 - (エトキシカルボニル) ブチルアミノ ] - プロピオニル } オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミン塩

## 【 0 0 2 8 】

工程 A：(2S) - 2 - [ (4S) - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ] ペンタン酸エチル

10

0 で、N - [ (S) - エトキシカルボニル - 1 - ブチル ] - (S) - アラニン 200 g、トルエン 1.5 リットル、次いで 1, 1' - カルボニルジイミダゾール 184 g を反応器に導入し、その後反応混合物の温度を 20 にした。20 で 1 時間攪拌後、混合物を再び 0 に冷却し、得られた沈殿物を濾別し、次いで濾液を蒸発させ、表題化合物を 90 % の収率で得た。

## 【 0 0 2 9 】

工程 B：(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ (1S) - 1 - (エトキシカルボニル) ブチルアミノ ] プロピオニル } - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

(2S) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 200 g 及びジクロロメタン 1.5 リットルを反応器に導入し、次いでトリエチルアミン 180 ml を導入した。続いて、上記工程で得られた化合物 290 g のジクロロメタン 500 ml 溶液をゆっくりと加え、次いで周囲温度でさらに 1 時間攪拌した。水を加えた後、反応混合物を 15 に冷却し、2 N 塩酸溶液の添加により、pH を 4.2 に調整した。抽出に続き、有機層を洗浄し、次いで蒸発させて、所望の化合物を得た。

20

## 【 0 0 3 0 】

工程 C：(2S, 3aS, 7aS) - 1 - { (2S) - 2 - [ (1S) - 1 - (エトキシカルボニル) ブチルアミノ ] - プロピオニル } オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸

上記工程で得られた化合物 200 g の酢酸溶液、次いで 10 % P t / C 5 g を水素化容器に導入した。周囲温度で 5 bar の圧力下、理論量の水素が吸収されるまで水素化した。濾過により触媒を除き、次いで 0 ~ 5 に冷却し、濾過により得られた固体を回収した。ケーキを洗浄し、それを一定重量になるまで乾燥した。

30

## 【 0 0 3 1 】

工程 D：(2S, 3aS, 7aS) - 1 - { (2S) - 2 - [ (1S) - 1 - (エトキシカルボニル) ブチルアミノ ] プロピオニル } オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミン塩

上記工程で得られた化合物 (200 g) を酢酸エチル 2.8 リットルに溶解し、次いで t e r t - ブチルアミン 40 g 及び酢酸エチル 0.4 リットルを加えた。次いで得られた懸濁液を、完全に溶解するまで還流し、その後得られた溶液を加熱状態で濾過し、攪拌しながら 15 ~ 20 の温度まで冷却した。続いて得られた沈殿物を濾別し、酢酸エチルで再びペースト状とし、乾燥させ、次いで粉碎し、95 % の収率で所望の化合物を得た。

40

---

フロントページの続き

(72)発明者 ルクヴ, ジャン - ピエール

フランス国、エフ - 7 6 6 0 0 ル・アーヴル、リュ・デュ・ドクトゥール・ヴィネ 9 3

審査官 清水 晋治

(56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 1 3 2 1 4 7 1 ( E P , A 1 )

European journal of medicinal chemistry. 1985, Vol.20, No.6, p.563-570

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07K 5/00-5/12

PubMed