

(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 1
C07K 5/062 (2006.01)	C07K 5/062
A61K 38/55 (2006.01)	A61K 37/64
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 9/12
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 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)	(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-92284 シュレス ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン 35
(86) (22) 出願日	平成16年6月28日 (2004.6.28)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(65) 公表番号	特表2008-500263 (P2008-500263A)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(43) 公表日	平成20年1月10日 (2008.1.10)	(72) 発明者	デビュフェ, ティエリ フランス国、エフ-76190 オトルト ー、アレ・デ・シャルミル 17
(86) 國際出願番号	PCT/FR2004/001638		
(87) 國際公開番号	W02005/005461		
(87) 國際公開日	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	欧洲特許庁 (EP)		

最終頁に続く

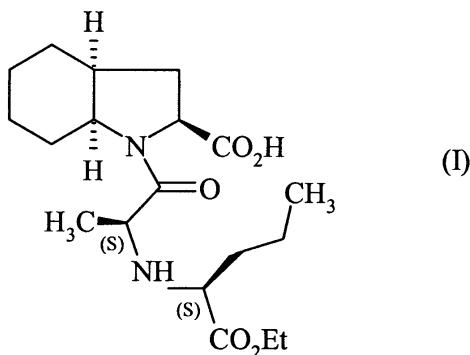
(54) 【発明の名称】ペリンドブリル及びその薬学的に許容し得る塩の新規合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

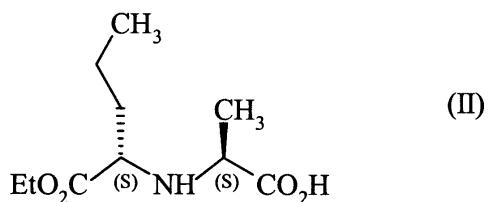
【化1】



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(II) :

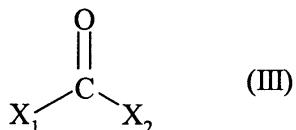
【化2】



の化合物を、式(II)：

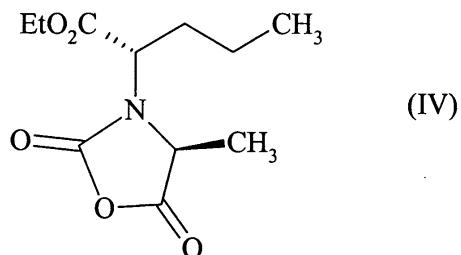
【化3】

10

(式中、X₁及びX₂は、同一又は異なっていてもよく、各々脱離基を表す)
の化合物と反応させ、式(IV)：

【化4】

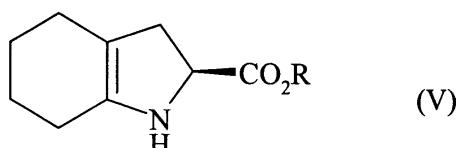
20



の化合物を得て、それを式(V)：

【化5】

30

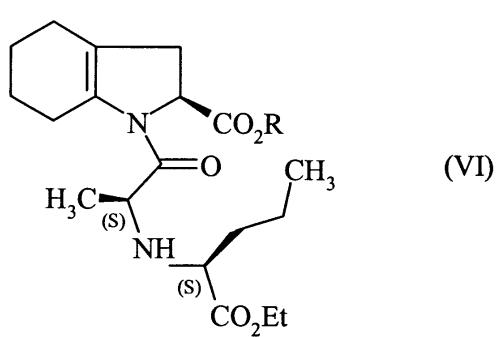


(式中、Rは、水素原子を表す)

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(VI)：

【化6】

40



(式中、Rは、上記と同義である)

の化合物を得て、それを1~30barの水素圧下、触媒の存在下に水素化し、式(I)のペリンドブリルを得ることを特徴とする、合成方法。

【請求項2】

50

さらに、式(I)のペリンドプ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プ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】

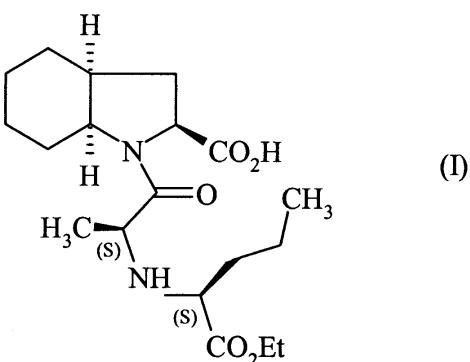
【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)：

【0002】

【化7】



10

20

30

【0003】

の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に関する。

【0004】

ペリンドプ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、キニナーゼ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プリルの有益な効果に寄与している。

【0007】

ペリンドプリル、その調製及び治療におけるその使用は、欧州特許明細書EP0049658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。

【0009】

特許明細書 E P 0 3 0 8 3 4 1 は、(2S, 3aS, 7aS)-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。

【0010】

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

【0011】

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。

【0012】

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。

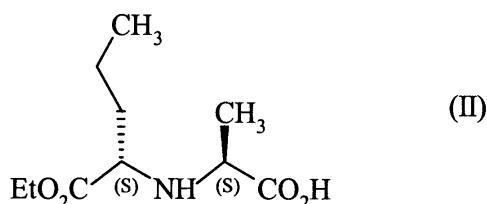
【0013】

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つて、式(II)：

20

【0014】

【化8】



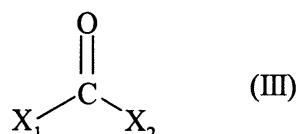
【0015】

30

の化合物を、式(III)：

【0016】

【化9】



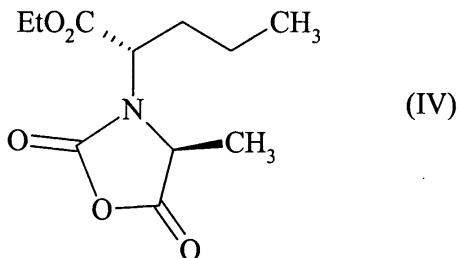
【0017】

(式中、X₁及びX₂は、同一又は異なっていてもよく、各々脱離基を表す)の化合物と反応させ、式(IV)：

40

【0018】

【化10】



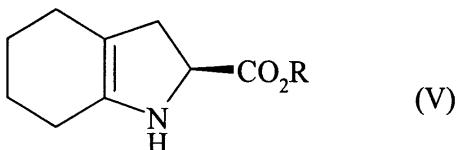
【0019】

10

の化合物を得て、それを式(V)：

【0020】

【化11】



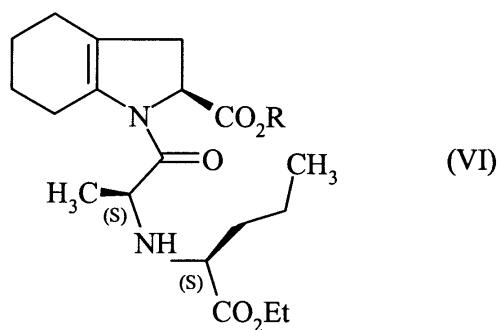
【0021】

20

(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(C₁ - C₆)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)：

【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1~30bar、好ましくは1~10bar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X₁及びX₂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(C₁ - C₆)アルコキシ基、直鎖状若しくは分岐鎖状の(C₁ - C₆)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-(C₁ - C₆)アルキル基、直鎖状若しくは分岐鎖状のトリハロ-(C₁ - C₆)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X₁及びX₂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

【0026】

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。

【0027】

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tert-ブチルアミン塩

【0028】

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

0で、N-[(S)-エトキシカルボニル-1-ブチル]- (S)-アラニン200g、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184g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。

【0029】

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200g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180mlを導入した。続いて、上記工程で得られた化合物290gのジクロロメタン500ml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、2N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。

【0030】

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200gの酢酸溶液、次いで10%Pt/C 5gを水素化容器に導入した。周囲温度で5bar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。ケークを洗浄し、それを一定重量になるまで乾燥した。

【0031】

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tert-ブチルアミン塩

上記工程で得られた化合物(200g)を酢酸エチル2.8リットルに溶解し、次いでtert-ブチルアミン40g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。

10

20

30

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01321471 (EP, A1)

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

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 5/00-5/12

PubMed