



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105168205 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201510505845. 0

C07C 231/02(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 08. 18

C07C 231/12(2006. 01)

(71) 申请人 泰力特医药(湖北)有限公司

地址 430000 湖北省武汉市东湖开发区高新
大道 666 号武汉国家生物产业基地项
目 B、C、D 区研发楼 B1 栋

(72) 发明人 刘明星 王瑜 吴建宏

(74) 专利代理机构 重庆创新专利商标代理有限
公司 50125

代理人 付继德

(51) Int. Cl.

A61K 31/41(2006. 01)

A61K 31/216(2006. 01)

A61P 9/08(2006. 01)

A61P 7/10(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

C07D 257/04(2006. 01)

C07C 233/47(2006. 01)

权利要求书6页 说明书13页

(54) 发明名称

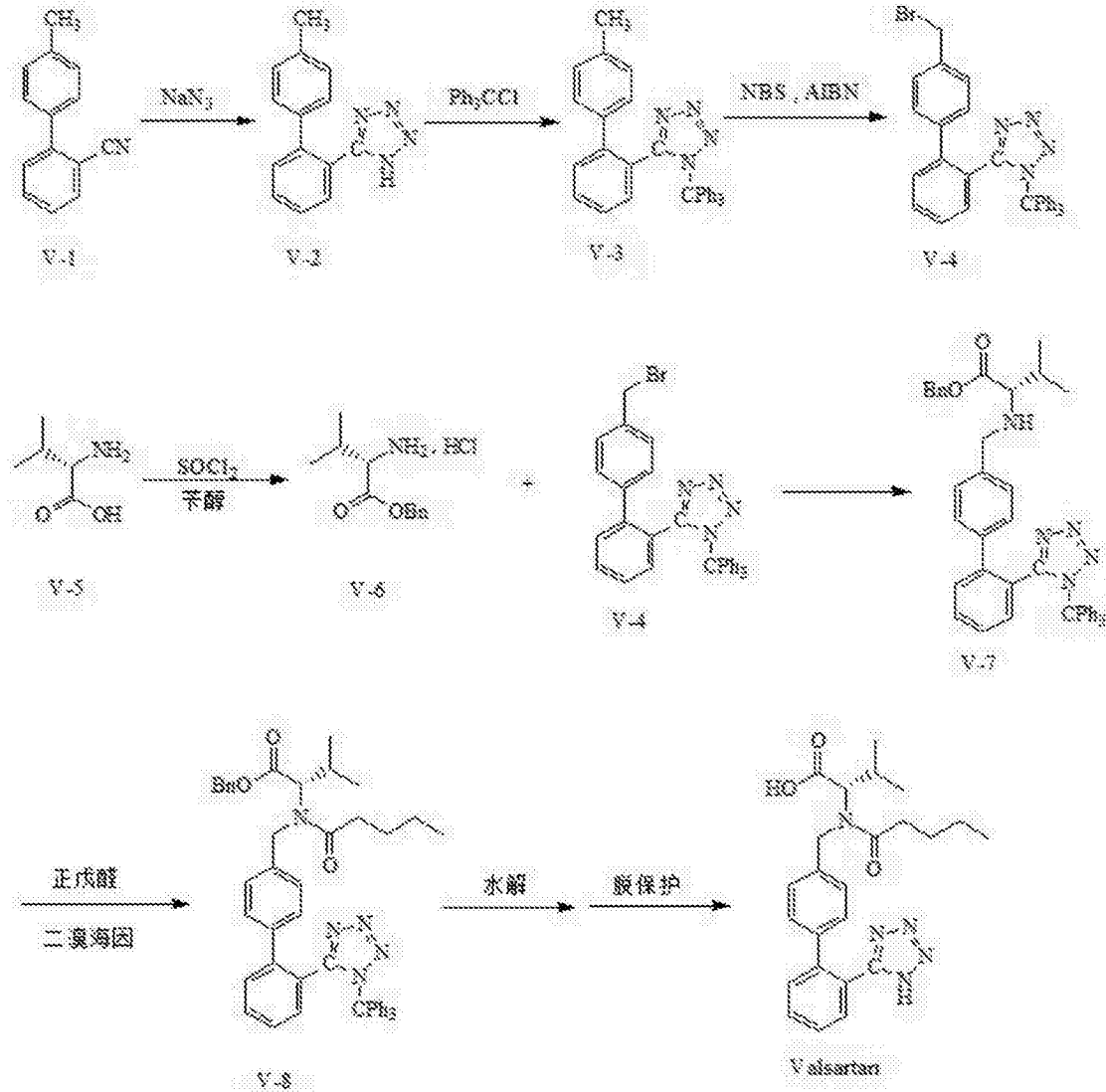
一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双
重抑制剂 LCZ696 的制备方法

(57) 摘要

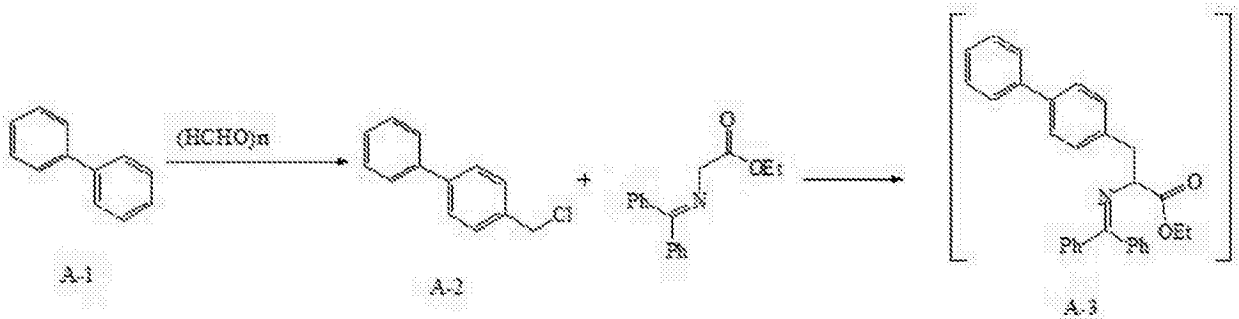
本发明属于药物合成技术领域,具体涉及
一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双
重抑制剂 LCZ696 的制备方法。首先制备缬沙坦
(Valsartan)、AHU-377 或 AHU-377 钙盐,接着将两
者混合搅拌以制备 LCZ696。本发明制备的 LCZ696
质量好,纯度高,制备工艺简单,能耗低,成本低
廉,适合大批量生产。

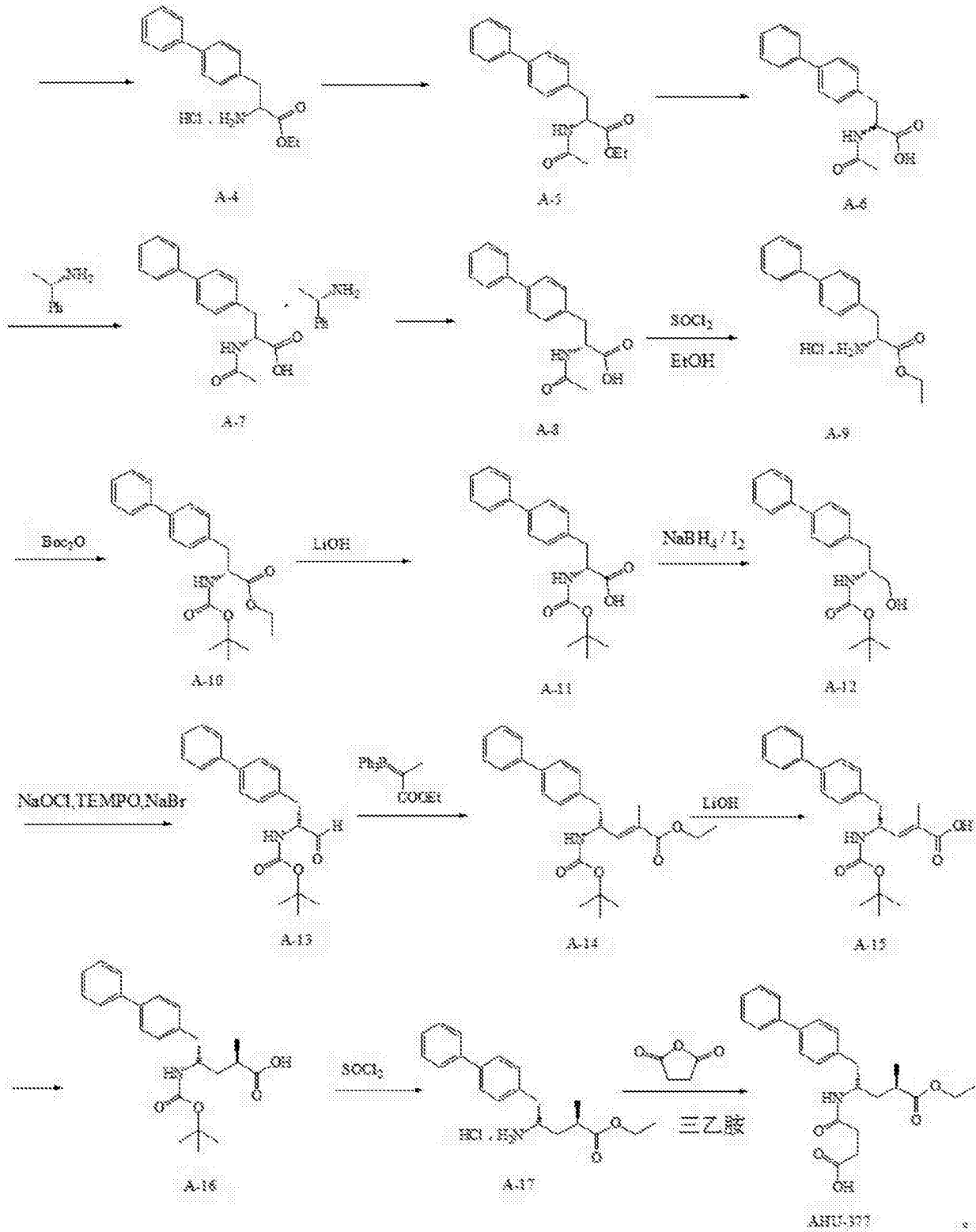
1. 一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法, 首先制备缬沙坦 (Valsartan)、AHU-377 或 AHU-377 钙盐, 接着将两者混合搅拌以制备 LCZ696, 其特征在于:

缬沙坦 (Valsartan) 的制备路线为:



AHU-377 的制备路线为:





2. 根据权利要求1所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法,其特征是缬沙坦 (Valsartan) 的具体制备步骤如下:

步骤 1)、5-(4'-甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-2) 的制备

叠氮化钠 (NaN_3) 与 2-氰基-4'-甲基-联苯 (V-1) 的摩尔比为 1.2 ~ 1.4:1, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 1 ~ 36h, 溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAC), 催化剂为三乙胺盐酸盐、氯化三乙基苄基铵、溴化四丁基铵、四甲基溴化铵、四

丙基溴化铵、四丁基溴化铵中的一种；

步骤 2)、1-三苯甲基-5-(4'-甲基-联苯基-2-)四氮唑(V-3)的制备

三苯基氯甲烷与 5-(4'-甲基-联苯基-2-)四氮唑(V-2)的摩尔比为 0.8 ~ 1.2:1, 反应温度为 40 ~ 60°C, 反应时间为 1 ~ 10h, 反应体系中添加有丙酮和浓度为 6 ~ 10% 的 NaOH 溶液；

步骤 3)、1-三苯甲基-5-(4'-溴甲基-联苯基-2-)四氮唑(V-4)的制备

1-三苯甲基-5-(4'-甲基-联苯基-2-)四氮唑(V-3)、N-溴-丁二酰亚胺(NBS)和偶氮二异丁腈(AIBN)的摩尔比为 4 ~ 5:4 ~ 5:1, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 1 ~ 10h, 反应体系中添加有四氯化碳；

步骤 4)、L-缬氨酸苄酯盐酸(V-6)的制备

苄醇、L-缬氨酸(V-5)和二氯亚砷的摩尔比为 1.5 ~ 3:1:0.2 ~ 0.5, 反应温度为 40 ~ 80°C, 反应时间为 25 ~ 36h；

步骤 5)、N-{[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基}-L-缬氨酸苄酯(V-7)的制备

1-三苯甲基-5-(4'-溴甲基-联苯基-2-)四氮唑(V-4)和 L-缬氨酸苄酯盐酸(V-6)的摩尔比为 1:1.3 ~ 1.6, 反应温度为 40 ~ 80°C, 反应时间为 18 ~ 26h, 反应体系中添加的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯或石油醚, 反应体系中添加的无机碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾；

步骤 6)、N-(1-氧戊基)-N-{[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基}-L-缬氨酸苄酯(V-8)的制备

N-{[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基}-L-缬氨酸苄酯(V-7)、1,3-二溴-5,5-二甲基海因(二溴海因)和正戊醛的摩尔比为 1:0.5 ~ 1.6:1 ~ 5, 反应体系添加的有机溶剂为四氯化碳、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、正己烷、环己烷、石油醚或四氢呋喃；

步骤 7)、缬沙坦(Valsartan)的制备

N-(1-氧戊基)-N-{[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基}-L-缬氨酸苄酯(V-8)水解所采用的酸性水溶液为 25 ~ 37wt% 的盐酸, 10 ~ 20wt% 的硫酸水溶液或 20 ~ 50wt% 的磷酸水溶液, 水解反应温度为 60 ~ 80°C, 反应时间为 18 ~ 24h；水解后脱除保护基所采用的碱溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钾溶液、碳酸钠溶液或碳酸氢钠溶液。

3. 根据权利要求 2 所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法, 其特征在于: 步骤 7) 中还包括 5-(4'-甲基-联苯基-2-)四氮唑(V-2)的精制步骤, 步骤为: 在反应瓶中加入缬沙坦粗品、乙酸乙酯和正己烷, 三者之间的质量比为 1:1.5 ~ 4:2 ~ 4, 加热回流至澄清, 缓慢搅拌下, 自然降温至 -5 ~ 0°C, 析晶 1 ~ 5h, 抽滤, 将所得固体减压干燥, 得缬沙坦精品。

4. 根据权利要求 1 所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法, 其特征是 AHU-377 的具体制备步骤如下:

步骤 1)、4-氯甲基联苯(A-2)的制备

联苯(A-1)与多聚甲醛的摩尔比为 1:1.6 ~ 4, 反应在通入 HCl 气体条件进行, 反应温

度为 70 ~ 80°C, 反应时间为 5 ~ 25h, 反应体系中添加的酸为醋酸、硫酸或磷酸;

步骤 2)、2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(A-4)的制备

4-氯甲基联苯(A-2)与N-(二苯基甲基)氨基乙酸乙酯的摩尔比为 1:1 ~ 1.2, 制备化合物 A-3 所采用的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或 N,N-二甲基乙酰胺(DMAC), 制备化合物 A-3 所采用的碱溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钠溶液或碳酸钾溶液, 制备化合物 A-3 的反应温度为 -5 ~ 10°C, 反应时间为 1 ~ 10h; 制备化合物 A-4 的反应温度为 -5 ~ 10°C, 反应时间为 1 ~ 10h;

步骤 3)、2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯(A-5)的制备

反应体系所采用的酰基化试剂为乙酰氯、醋酐或乙酸, 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(A-4)与酰基化试剂的摩尔比为 1:1.1 ~ 1.6, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 2 ~ 8h;

步骤 4)、2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-6)的制备

反应体系所采用的碱溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钠溶液或碳酸钾溶液, 碱溶液的浓度为 1 ~ 10%;

步骤 5)、(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐(A-7)的制备

2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-6)与 S-1-苯乙基胺的摩尔比为 1:1 ~ 4, 反应体系所添加的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、水、丙酮或乙酸乙酯, 反应温度为 20 ~ 50°C, 反应时间为 1 ~ 5h;

步骤 6)、(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸(A-8)的制备

反应体系所添加的酸性溶液为盐酸、硫酸、磷酸、草酸、柠檬酸、甲酸或乙酸, 反应温度为 40 ~ 60°C, 反应时间为 1 ~ 5h;

步骤 7)、(D)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(A-9)的制备

乙醇与 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸(A-8)的质量比为 1 ~ 5:1, 二氯亚砷与 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸(A-8)的摩尔比为 1 ~ 2:1, 反应温度为 40 ~ 60°C, 反应时间为 25 ~ 36h;

步骤 8)、(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯(A-10)的制备

反应体系中添加有四氢呋喃(THF)和三乙胺, (D)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(A-9)、二碳酸二叔丁酯(Boc₂O)和四氢呋喃(THF)的摩尔比为 1:2:2 ~ 4;

步骤 9)、(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-11)的制备

(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯(A-10)与氢氧化锂(LiOH)的摩尔比为 1:1 ~ 3, 反应体系所采用的溶剂为乙醇、甲醇或异丙醇, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 5 ~ 20h;

步骤 10)、(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醇(A-12)的制备

(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-11)、NaBH₄和 I₂的摩尔比为 1 ~ 3:1 ~ 3:1, 反应温度为 -5 ~ 5°C, 反应时间为 1 ~ 10h;

步骤 11)、(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醛(A-13)的制备

2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、溴化钠和 (E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醇(A-12)的摩尔比为 1 ~ 2:1 ~ 2:10 ~ 30, 反应温度为 0 ~ 10°C, 反应时间为 1 ~ 5h;

步骤 12)、(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸乙酯(A-14)的制备

(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醛(A-13)和乙氧甲酰基亚乙基三苯基膦的摩尔比为 1:1 ~ 1.5,反应温度为加热至回流,反应时间为 5 ~ 15h,反应体系所采用的溶剂为苯、甲苯、二甲苯;

步骤 13)、(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸(A-15)的制备

(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸乙酯(A-14)和氢氧化锂的摩尔比为 1:1 ~ 3,反应温度为加热至回流,反应时间为 10 ~ 20h;

步骤 14)、(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊酸(A-16)的制备
反应体系中添加的手性配体为手性膦或手性二茂铁、Mandyphos 配体、Walphos 配体、Josiphos 配体或 Solphos 配体,反应体系中添加的过渡金属催化剂为 $[\text{RuI}_2(\text{对-伞花烃})]_2$ 或 $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$, (E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸(A-15)、手性配体和过渡金属催化剂的摩尔比为 5000 ~ 15000 : 0.5 ~ 1.5:1 ~ 3,反应置于氢气氛围下进行,反应温度为 30 ~ 50°C,反应时间为 2 ~ 10h;

步骤 15)、(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-氨基-2-甲基戊酸乙酯盐酸盐(A-17)的制备

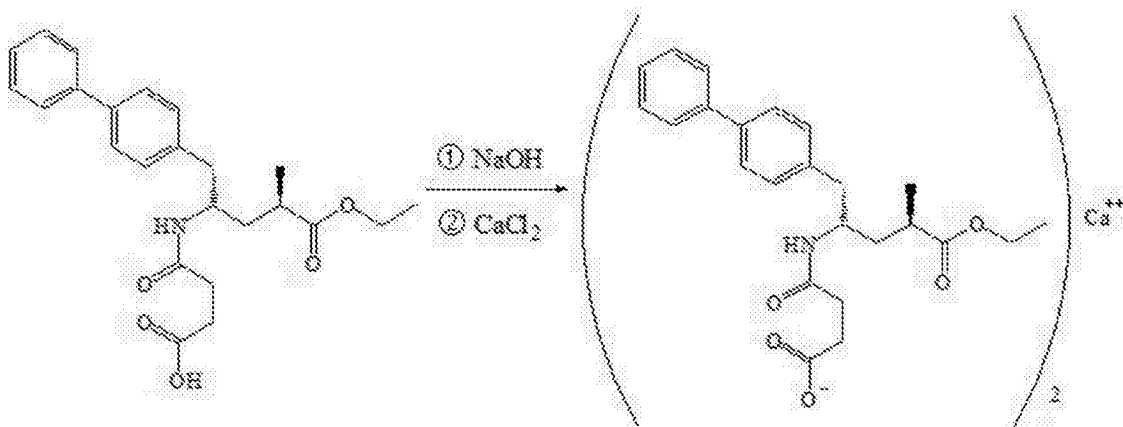
(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊酸(A-16)和二氯亚砷的摩尔比为 100 ~ 200:1,反应体系所采用的溶剂为乙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氯甲烷或三氯甲烷,反应温度为 50 ~ 70°C,反应时间为 10 ~ 40h;

步骤 16)、4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸(AHU-377)的制备

(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-氨基-2-甲基戊酸乙酯盐酸盐(A-17)、丁二酸酐和三乙胺的摩尔比为 1:1 ~ 5:1 ~ 3,反应体系所采用的溶剂为 N, N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯、四氢四氢呋喃(THF)、苯、二甲苯或 N, N-二甲基乙酰胺(DMAC)。

5. 根据权利要求 4 所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法,其特征在于:步骤 5) 中还包括 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐(A-7)的精制步骤,将 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐的粗湿产物加入干燥和干净的反应瓶中,加入 300mL 乙醇,加热回流,自然冷却至 35°C,真空过滤,在 50 ~ 60°C 下干燥 10h 即可。

6. 根据权利要求 1 所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法,其特征在于:AHU-377 钙盐制备的反应式为:



4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377)、氢氧化钠和无水氯化钙的摩尔比为 1:1 ~ 1.5:1 ~ 1.5, 反应温度为室温, 反应时间为 12 ~ 36h。

7. 根据权利要求 1 所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法, 其特征是通过 AHU-377 和缬沙坦 (Valsartan) 制备 LCZ696 的方法为:

在反应瓶中, 加入摩尔比为 1:1 的 4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377) 和缬沙坦以及丙酮, 室温搅拌; 然后将 NaOH 水溶液缓慢加至上述溶液中, 20 ~ 25°C 搅拌 1 ~ 5h; 在 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 130 ~ 160mL; 然后, 将 130 ~ 160mL 乙酸异丙基酯加入到混合溶液中, 将混合液再次于 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 130 ~ 160mL, 重复两次; 将悬浮液于 20 ~ 25°C 搅拌 1 ~ 5h; 氮气环境下过滤, 滤饼用乙酸异丙基酯洗涤三次, 室温减压干燥。

8. 根据权利要求 1 所述的血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法, 其特征是通过 AHU-377 钙盐和缬沙坦 (Valsartan) 制备 LCZ696 的方法为:

在反应器中加入 AHU377 钙盐和乙酸异丙基酯, 室温下搅拌, 加入 HCl 继续搅拌, 得到澄清的两相溶液; 分离有机层, 并用水洗涤; 合并有机层, 将有机层减压浓缩, 得 AHU377 游离酸乙酸异丙基酯溶液; 向含 AHU377 游离酸乙酸异丙基酯溶液的反应器中加入缬沙坦和丙酮; 将反应混合物于室温下搅拌, 得到澄清的溶液; 然后室温下加入 NaOH 水溶液, 同时保持内部温度在 20 ~ 25°C 下搅拌 1 ~ 5h; 在 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 10 ~ 15L; 然后, 将 10 ~ 15L 乙酸异丙基酯加入到混合溶液中, 将混合液再次于 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 10 ~ 15L, 重复三次; 将悬浮液于 20 ~ 25°C 搅拌 1 ~ 5h; 氮气环境下过滤, 滤饼用乙酸异丙基酯洗涤三次, 室温减压干燥。

一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法。

背景技术

[0002] LCZ696 是由诺华公司开发出的一种脑啡肽酶和血管紧张素受体双重抑制剂,该药结合了缬沙坦和 AHU-377 等两种组份,其中缬沙坦可改善血管舒张,刺激身体排泄钠和水,而 AHU-377 可阻断威胁降低血压的 2 中多肽。现有技术中生产 LCZ696 采用的是晶种法,晶种法的生产条件比较苛刻,合成工艺也较为复杂,成品率低。

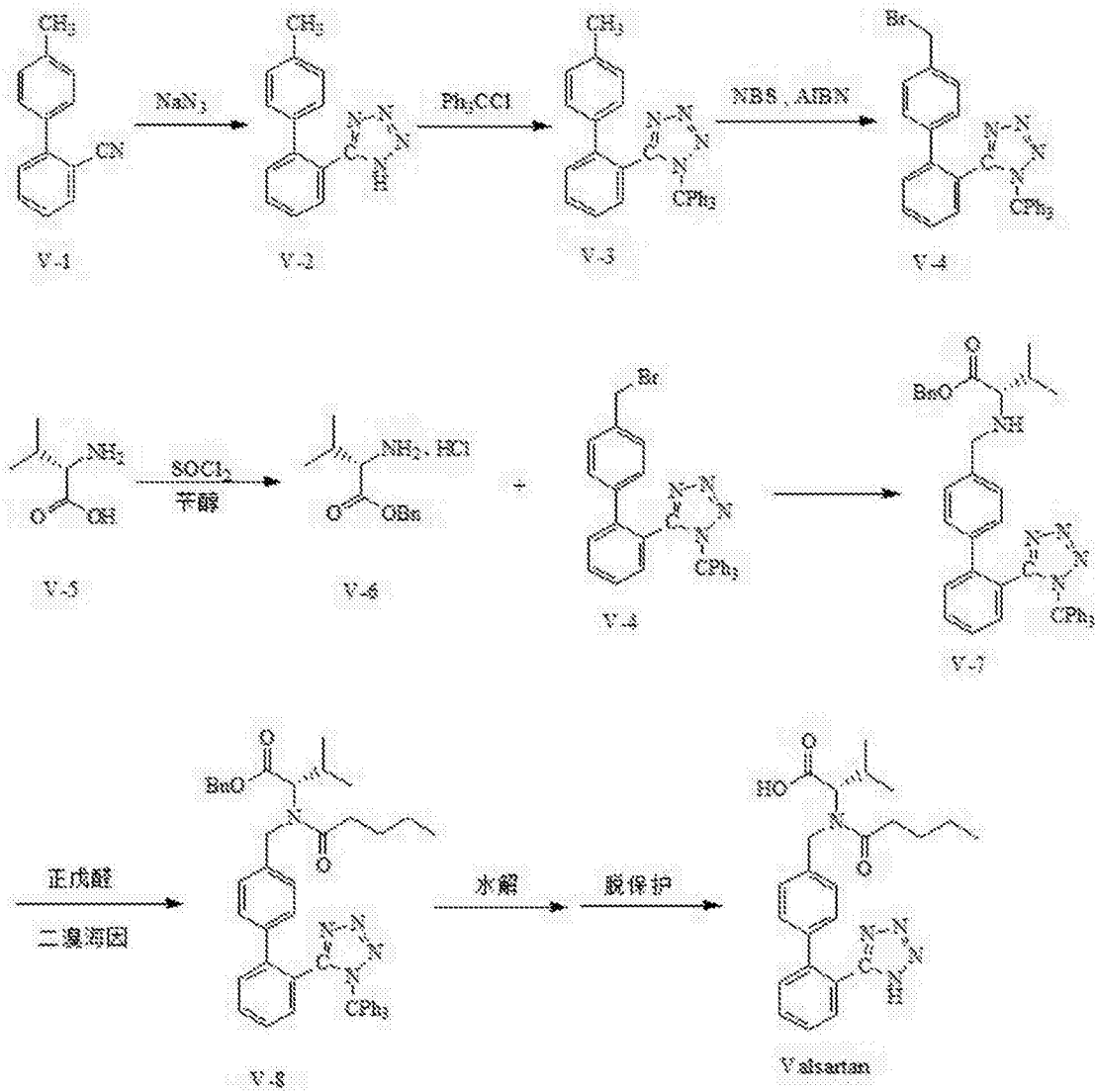
发明内容

[0003] 本发明提出了一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法,以解决现有技术中 LCZ696 制备所存在的工艺复杂、条件苛刻和成品率低的问题,具有工艺简单和操作容易的优点。

[0004] 本发明的技术方案是这样实现的:

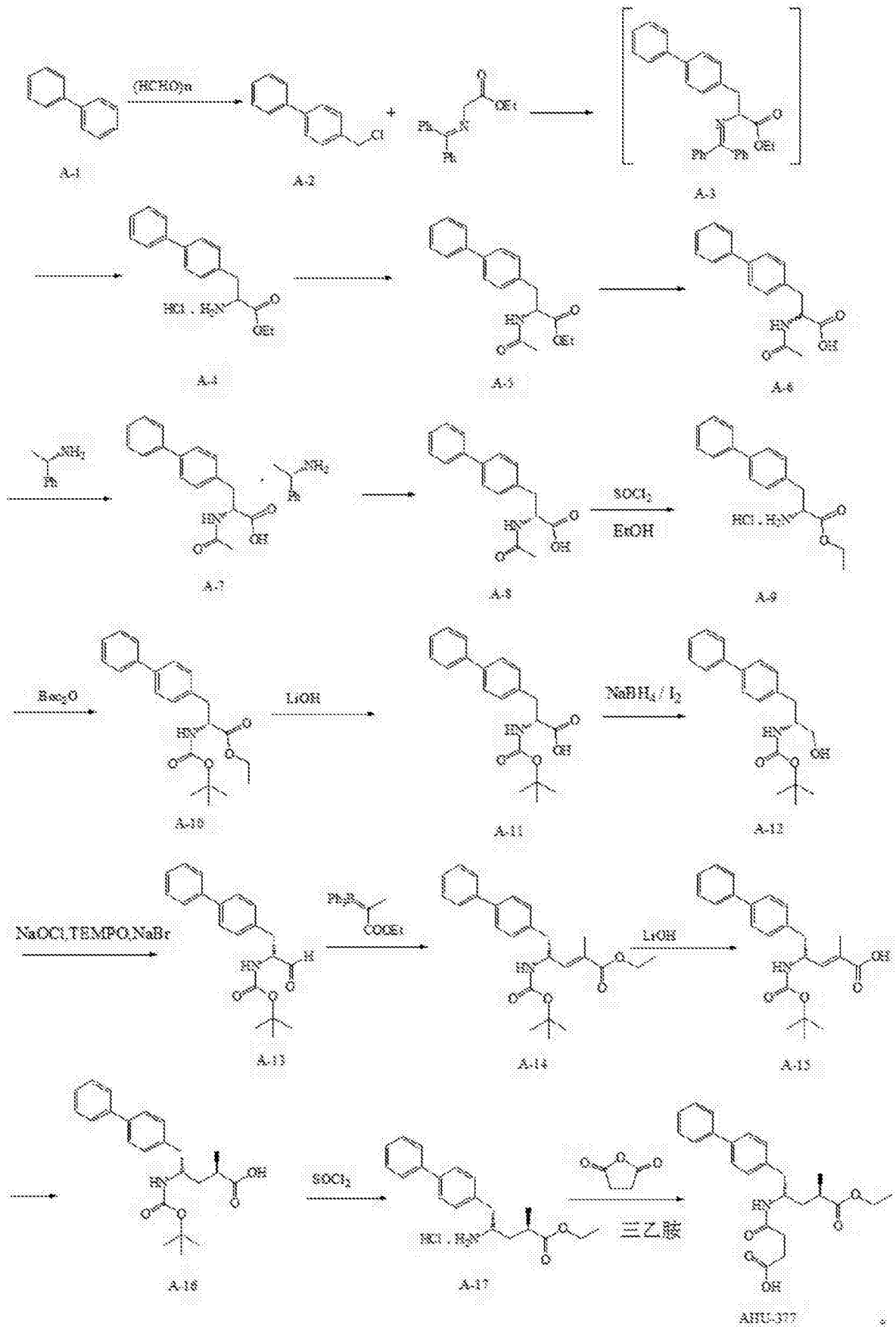
[0005] 一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法,首先制备缬沙坦 (Valsartan)、AHU-377 或 AHU-377 钙盐,接着将两者混合搅拌以制备 LCZ696,缬沙坦 (Valsartan) 的制备路线为:

[0006]



[0007] AHU-377 的制备路线为：

[0008]



[0009] 优选的,缬沙坦 (Valsartan) 的具体制备步骤如下:

[0010] 步骤 1)、5-(4'-甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-2) 的制备

[0011] 叠氮化钠 (NaN_3) 与 2- 氰基 -4'- 甲基 - 联苯 (V-1) 的摩尔比为 1.2 ~ 1.4:1, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 1 ~ 36h, 溶剂为 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N- 二甲基乙酰胺 (DMAC), 催化剂为三乙胺盐酸盐、氯化三乙基苄基铵、溴化四丁基铵、四甲基溴化铵、四丙基溴化铵、四丁基溴化铵中的一种;

[0012] 步骤 2)、1- 三苯甲基 -5-(4'- 甲基 - 联苯基 -2-) 四氮唑 (V-3) 的制备

[0013] 三苯基氯甲烷与 5-(4'- 甲基 - 联苯基 -2-) 四氮唑 (V-2) 的摩尔比为 0.8 ~ 1.2:1, 反应温度为 40 ~ 60°C, 反应时间为 1 ~ 10h, 反应体系中添加有丙酮和浓度为 6 ~ 10% 的 NaOH 溶液;

[0014] 步骤 3)、1- 三苯甲基 -5-(4'- 溴甲基 - 联苯基 -2-) 四氮唑 (V-4) 的制备

[0015] 1- 三苯甲基 -5-(4'- 甲基 - 联苯基 -2-) 四氮唑 (V-3)、N- 溴 - 丁二酰亚胺 (NBS) 和偶氮二异丁腈 (AIBN) 的摩尔比为 4 ~ 5:4 ~ 5:1, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 1 ~ 10h, 反应体系中添加有四氯化碳;

[0016] 步骤 4)、L- 缬氨酸苄酯盐酸 (V-6) 的制备

[0017] 苄醇、L- 缬氨酸 (V-5) 和二氯亚砷的摩尔比为 1.5 ~ 3:1:0.2 ~ 0.5, 反应温度为 40 ~ 80°C, 反应时间为 25 ~ 36h;

[0018] 步骤 5)、N- {[2'-(N'- 三苯甲基 - 四氮唑 -5- 基)-(1, 1'- 二苯基)]- 甲基}-L- 缬氨酸苄酯 (V-7) 的制备

[0019] 1- 三苯甲基 -5-(4'- 溴甲基 - 联苯基 -2-) 四氮唑 (V-4) 和 L- 缬氨酸苄酯盐酸 (V-6) 的摩尔比为 1:1.3 ~ 1.6, 反应温度为 40 ~ 80°C, 反应时间为 18 ~ 26h, 反应体系中添加的有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯或石油醚, 反应体系中添加的无机碱为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾;

[0020] 步骤 6)、N-(1- 氧戊基)-N- {[2'-(N'- 三苯甲基 - 四氮唑 -5- 基)-(1, 1'- 二苯基)]- 甲基}-L- 缬氨酸苄酯 (V-8) 的制备

[0021] N- {[2'-(N'- 三苯甲基 - 四氮唑 -5- 基)-(1, 1'- 二苯基)]- 甲基}-L- 缬氨酸苄酯 (V-7)、1, 3- 二溴 -5, 5- 二甲基海因 (二溴海因) 和正戊醛的摩尔比为 1:0.5 ~ 1.6:1 ~ 5, 反应体系添加的有机溶剂为四氯化碳、二氯甲烷、三氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷、正己烷、环己烷、石油醚或四氢呋喃;

[0022] 步骤 7)、缬沙坦 (Valsartan) 的制备

[0023] N-(1- 氧戊基)-N- {[2'-(N'- 三苯甲基 - 四氮唑 -5- 基)-(1, 1'- 二苯基)]- 甲基}-L- 缬氨酸苄酯 (V-8) 水解所采用的酸性水溶液为 25 ~ 37wt% 的盐酸, 10 ~ 20wt% 的硫酸水溶液或 20 ~ 50wt% 的磷酸水溶液, 水解反应温度为 60 ~ 80°C, 反应时间为 18 ~ 24h; 水解后脱除保护基所采用的碱溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钾溶液、碳酸钠溶液或碳酸氢钠溶液。

[0024] 优选的, 步骤 7) 中还包括 5-(4'- 甲基 - 联苯基 -2-) 四氮唑 (V-2) 的精制步骤, 步骤为: 在反应瓶中加入缬沙坦粗品、乙酸乙酯和正己烷, 三者之间的质量比为 1:1.5 ~ 4:2 ~ 4, 加热回流至澄清, 缓慢搅拌下, 自然降温至 -5 ~ 0°C, 析晶 1 ~ 5h, 抽滤, 将所得固体减压干燥, 得缬沙坦精品。

[0025] 优选的, AHU-377 的具体制备步骤如下:

[0026] 步骤 1)、4- 氯甲基联苯 (A-2) 的制备

[0027] 联苯 (A-1) 与多聚甲醛的摩尔比为 1:1.6 ~ 4, 反应在通入 HCl 气体条件进行, 反应温度为 70 ~ 80°C, 反应时间为 5 ~ 25h, 反应体系中添加的酸为醋酸、硫酸或磷酸;

[0028] 步骤 2)、2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (A-4) 的制备

[0029] 4-氯甲基联苯 (A-2) 与 N-(二苯基亚甲基)氨基乙酸乙酯的摩尔比为 1:1 ~ 1.2, 制备化合物 A-3 所采用的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAC), 制备化合物 A-3 所采用的碱溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钠溶液或碳酸钾溶液, 制备化合物 A-3 的反应温度为 -5 ~ 10°C, 反应时间为 1 ~ 10h; 制备化合物 A-4 的反应温度为 -5 ~ 10°C, 反应时间为 1 ~ 10h;

[0030] 步骤 3)、2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 (A-5) 的制备

[0031] 反应体系所采用的酰基化试剂为乙酰氯、醋酐或乙酸, 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (A-4) 与酰基化试剂的摩尔比为 1:1.1 ~ 1.6, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 2 ~ 8h;

[0032] 步骤 4)、2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 (A-6) 的制备

[0033] 反应体系所采用的碱溶液为氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、碳酸钠溶液或碳酸钾溶液, 碱溶液的浓度为 1 ~ 10%;

[0034] 步骤 5)、(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐 (A-7) 的制备

[0035] 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 (A-6) 与 S-1-苯乙基胺的摩尔比为 1:1 ~ 4, 反应体系所添加的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、水、丙酮或乙酸乙酯, 反应温度为 20 ~ 50°C, 反应时间为 1 ~ 5h;

[0036] 步骤 6)、(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸 (A-8) 的制备

[0037] 反应体系所添加的酸性溶液为盐酸、硫酸、磷酸、草酸、柠檬酸、甲酸或乙酸, 反应温度为 40 ~ 60°C, 反应时间为 1 ~ 5h;

[0038] 步骤 7)、(D)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (A-9) 的制备

[0039] 乙醇与 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸 (A-8) 的质量比为 1 ~ 5:1, 二氯亚砷与 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸 (A-8) 的摩尔比为 1 ~ 2:1, 反应温度为 40 ~ 60°C, 反应时间为 25 ~ 36h;

[0040] 步骤 8)、(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 (A-10) 的制备

[0041] 反应体系中添加有四氢呋喃 (THF) 和三乙胺, (D)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (A-9)、二碳酸二叔丁酯 (Boc₂O) 和四氢呋喃 (THF) 的摩尔比为 1:2:2 ~ 4;

[0042] 步骤 9)、(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 (A-11) 的制备

[0043] (D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 (A-10) 与氢氧化锂 (LiOH) 的摩尔比为 1:1 ~ 3, 反应体系所采用的溶剂为乙醇、甲醇或异丙醇, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 5 ~ 20h;

[0044] 步骤 10)、(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醇 (A-12) 的制备

[0045] (D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 (A-11)、NaBH₄和 I₂的摩尔比为 1 ~ 3:1 ~ 3:1, 反应温度为 -5 ~ 5°C, 反应时间为 1 ~ 10h;

[0046] 步骤 11)、(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醛 (A-13) 的制备

[0047] 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO)、溴化钠和 (E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醇 (A-12) 的摩尔比为 1 ~ 2:1 ~ 2:10 ~ 30, 反应温度为 0 ~ 10°C, 反应

时间为 1 ~ 5h ;

[0048] 步骤 12)、(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸乙酯 (A-14) 的制备

[0049] (E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醛 (A-13) 和乙氧甲酰基亚乙基三苯基膦的摩尔比为 1:1 ~ 1.5, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 5 ~ 15h, 反应体系所采用的溶剂为苯、甲苯、二甲苯 ;

[0050] 步骤 13)、(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸 (A-15) 的制备

[0051] (E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸乙酯 (A-14) 和氢氧化锂的摩尔比为 1:1 ~ 3, 反应温度为加热至回流, 反应时间为 10 ~ 20h ;

[0052] 步骤 14)、(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊酸 (A-16) 的制备

[0053] 反应体系中添加的手性配体为手性膦或手性二茂铁、Mandyphos 配体、Walphos 配体、Josiphos 配体或 Solphos 配体, 反应体系中添加的过渡金属催化剂为 $[RuI_2(\text{对-伞花烩})_2]$ 或 $Rh(nbd)_2BF_4$, (E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸 (A-15)、手性配体和过渡金属催化剂的摩尔比为 5000 ~ 15000 : 0.5 ~ 1.5 : 1 ~ 3, 反应置于氢气氛围下进行, 反应温度为 30 ~ 50°C, 反应时间为 2 ~ 10h ;

[0054] 步骤 15)、(2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-氨基-2-甲基戊酸乙酯盐酸盐 (A-17) 的制备

[0055] (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊酸 (A-16) 和二氯亚砷的摩尔比为 100 ~ 200:1, 反应体系所采用的溶剂为乙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氯甲烷或三氯甲烷, 反应温度为 50 ~ 70°C, 反应时间为 10 ~ 40h ;

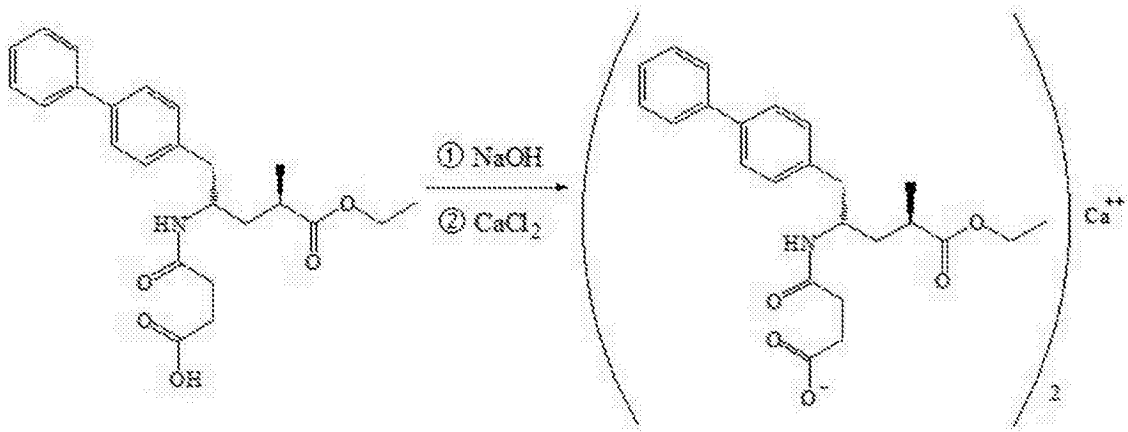
[0056] 步骤 16)、4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377) 的制备

[0057] (2R, 4S)-5-联苯-4-基-4-氨基-2-甲基戊酸乙酯盐酸盐 (A-17)、丁二酸酐和三乙胺的摩尔比为 1:1 ~ 5:1 ~ 3, 反应体系所采用的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、甲苯、四氢四氢呋喃 (THF)、苯、二甲苯或 N,N-二甲基乙酰胺 (DMAC)。

[0058] 优选的, 步骤 5) 中还包括 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐 (A-7) 的精制步骤, 将 (D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐的粗湿产物加入干燥和干净的反应瓶中, 加入 300mL 乙醇, 加热回流, 自然冷却至 35°C, 真空过滤, 在 50 ~ 60°C 下干燥 10h 即可。

[0059] 优选的, AHU-377 钙盐制备的反应式为 :

[0060]



[0061] 4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377)、氢氧化钠和无水氯化钙的摩尔比为 1:1 ~ 1.5:1 ~ 1.5, 反应温度为室温, 反应时间为 12 ~ 36h。

[0062] 优选的, 通过 AHU-377 和缬沙坦 (Valsartan) 制备 LCZ696 的方法为:

[0063] 在反应瓶中, 加入摩尔比为 1:1 的 4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377) 和缬沙坦以及丙酮, 室温搅拌; 然后将 NaOH 水溶液缓慢加至上述溶液中, 20 ~ 25°C 搅拌 1 ~ 5h; 在 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 130 ~ 160mL; 然后, 将 130 ~ 160mL 乙酸异丙基酯加入到混合溶液中, 将混合液再次于 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 130 ~ 160mL, 重复两次; 将悬浮液于 20 ~ 25°C 搅拌 1 ~ 5h; 氮气环境下过滤, 滤饼用乙酸异丙基酯洗涤三次, 室温减压干燥。

[0064] 优选的, 通过 AHU-377 钙盐和缬沙坦 (Valsartan) 制备 LCZ696 的方法为:

[0065] 在反应器中加入 AHU377 钙盐和乙酸异丙基酯, 室温下搅拌, 加入 HCl 继续搅拌, 得到澄清的两相溶液; 分离有机层, 并用水洗涤; 合并有机层, 将有机层减压浓缩, 得 AHU377 游离酸乙酸异丙基酯溶液; 向含 AHU377 游离酸乙酸异丙基酯溶液的反应器中加入缬沙坦和丙酮; 将反应混合物于室温下搅拌, 得到澄清的溶液; 然后室温下加入 NaOH 水溶液, 同时保持内部温度在 20 ~ 25°C 下搅拌 1 ~ 5h; 在 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 10 ~ 15L; 然后, 将 10 ~ 15L 乙酸异丙基酯加入到混合溶液中, 将混合液再次于 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积为 10 ~ 15L, 重复三次; 将悬浮液于 20 ~ 25°C 搅拌 1 ~ 5h; 氮气环境下过滤, 滤饼用乙酸异丙基酯洗涤三次, 室温减压干燥。

[0066] 本发明的有益效果表现在: 本发明制备的 LCZ696 质量好, 纯度高, 制备工艺简单, 能耗低, 成本低廉, 适合大批量生产。

具体实施方式

[0067] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述, 显然, 所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例, 而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例, 本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例, 都属于本发明保护的范围。

[0068] 一种血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶受体双重抑制剂 LCZ696 的制备方法, 首先制备缬沙坦 (Valsartan)、AHU-377 或 AHU-377 钙盐, 接着将两者混合搅拌以制备 LCZ696。

[0069] 请参阅制备路线, 缬沙坦 (Valsartan) 的制备步骤如下:

[0070] 步骤 1)、5-(4'-甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-2) 的制备和精制

[0071] 在反应瓶中,加入 19.3g 的 2-氰基-4'-甲基-联苯 (V-1,100mmol) 和 17.9g 的三乙胺盐酸盐 (130mmol) 和 60mL 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF),在氮气保护下,搅拌,加入 10.1g 的叠氮化钠 (130mmol),加热回流反应 24h 后,降温至 80℃,缓慢加入 100mL 水,搅拌冷却至室温,调节 pH 值至 2~3。接着冷却至 0~10℃,过滤,滤饼水洗至中性,真空干燥,所得固体用甲苯重结晶,得类白色固体化合物 V-2(21.1g,88.5%,mp:146~149℃)。

[0072] 步骤 2)、1-三苯甲基-5-(4'-甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-3) 的制备

[0073] 在反应瓶中,加入 23.7g 的 5-(4'-甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-2) (100mmol)、200mL 丙酮和 4.1g 浓度为 7% 的 NaOH,室温搅拌 1h,然后缓慢分批加入三苯基氯甲烷 (27.9g,100mmol),控温 50℃ 反应 4h。冷却至 0~10℃,过滤,滤饼水洗至中性,干燥得化合物 V-3(44.4g,95%,mp:166~168℃)。

[0074] 步骤 3)、1-三苯甲基-5-(4'-溴甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-4) 的制备

[0075] 在反应瓶中,加入 62.0g 的 1-三苯甲基-5-(4'-甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-3) (130mmol)、24.0g 的 N-溴-丁二酰亚胺 (NBS,135mmol)、4.0g 的偶氮二异丁腈 (AIBN,24mmol) 和 600mL 的四氯化碳,加热回流反应 4h,冷却至 0~10℃,过滤干燥得化合物 V-4(67.3g,93%,mp:136~139℃)。

[0076] 步骤 4)、L-缬氨酸苄酯盐酸 (V-6) 的制备

[0077] 在反应瓶中,加入 11.7g 的 L-缬氨酸 (V-5,100mmol) 和 30.4g 的苄醇 (200mmol),冷却至 0~5℃,保温搅拌 1h,缓慢滴加 40mL 的二氯亚砷,滴毕,升温至 60℃,反应 30h,减压蒸除溶剂,然后在所得固体中加入 150mL 乙酸乙酯 (或者四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷),回流 2h,冷却至室温,过滤干燥得化合物 V-6(13.7g,70.5%)。

[0078] 步骤 5)、N-[[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基]-L-缬氨酸苄酯 (V-7) 的制备

[0079] 在反应瓶中,加入 55.7g 的 1-三苯甲基-5-(4'-溴甲基-联苯基-2-) 四氮唑 (V-4) (100mmol)、34.1g 的 L-缬氨酸苄酯盐酸 (V-6) (140mmol) 和 200mL 的乙酸乙酯,搅拌均匀,加入 150mL 的碳酸钾水溶液 (碳酸钾含 55.2g,400mmol);升温至 60℃ 反应 24h,然后分液,有机相依次用水、饱和食盐水各洗三次,减压蒸除溶剂,得淡黄色油状化合物 V-7(55.5g,81.2%)。

[0080] 步骤 6)、N-(1-氧戊基)-N-[[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基]-L-缬氨酸苄酯 (V-8) 的制备

[0081] 在反应瓶中,加入 17.2g 的正戊醛 (200mmol)、28.6g 的 1,3-二溴-5,5-二甲基海因 (二溴海因,100mmol)、0.2g 的偶氮二异丁腈 (AIBN) 和 60mL 的三氯甲烷,搅拌加热回流反应 3h 后,冷却至 0℃ 以下,缓慢滴加 100mL 的含 68.3g 的 N-[[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基]-L-缬氨酸苄酯 (V-7) (100mmol) 的三氯甲烷溶液和 10g 的吡啶。然后,缓慢加热至室温并继续搅拌 2h,反应毕,乙酸乙酯萃取三次,合并有机层,除去有机溶剂,得化合物 V-8(66.5g,产率 86.5%)。

[0082] 步骤 7)、缬沙坦 (Valsartan) 的制备和精制

[0083] 在反应瓶中,加入 76.9g 的 N-(1-氧戊基)-N-[[2'-(N'-三苯甲基-四氮唑-5-基)-(1,1'-二苯基)]-甲基]-L-缬氨酸苄酯 (V-8) (100mmol) 和 200mL 的丙酮,再

加入 320ml 的 37% 浓盐酸, 升温至 60 ~ 80℃, 反应 20h, 然后降温至 0 ~ 5℃, 缓慢加入氢氧化钠溶液, 调节 pH 值到 8 ~ 9, 有白色固体析出; 过滤后蒸除丙酮, 水相用乙酸乙酯提取三次, 水相调节 pH 值至 2 ~ 3, 并用乙酸乙酯提取三次, 合并有机相, 蒸除有机溶剂得 37.4g 缬沙坦粗品, 产率 85.8%。

[0084] 在反应瓶中, 加入 110g 缬沙坦粗品、165g 乙酸乙酯和 220g 正己烷, 加热回流至澄清, 缓慢搅拌下, 自然降温至 -5 ~ 0℃, 析晶 3h, 抽滤, 将所得固体于 60℃ 下减压干燥, 得缬沙坦精品 101.8g (收率 92.5%, HPLC 纯度大于或等于 99.6%, 光学纯度大于或等于 99.8%)。

[0085] 质谱分析如下:

[0086] Mp: 116-118℃

[0087] $[\alpha]_{20D} = (-)67.2$

[0088] ESI-MS: 434.32

[0089] HPLC: 99.6%

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.68-0.96 (m, 9H), 1.10-1.22 (m, 1H), 1.27-1.60 (m, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.19-2.51 (m, 2H), 4.07-4.62 (m, 3H), 6.95-7.21 (m, 4H), 7.49-7.72 (m, 4H), 12.70 (br, 1H), 16.30 (br, 1H)。

[0091] 请参阅制备路线, AHU-377 的制备步骤如下:

[0092] 步骤 8)、4-氯甲基联苯 (A-2) 的制备

[0093] 在反应瓶中, 加入 15.4g 的联苯 (A-1, 100mmol)、6.0g 的多聚甲醛 (200mmol) 和 50g 的醋酸, 将导气管通入四口瓶底部, 打开 HCl 气体发生装置, 缓慢通入 HCl 气体, 控温 70 ~ 80℃, 反应 18h。冷却, 将反应液加入冰水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 用饱和 NaHCO_3 溶液和水洗至中性, 蒸馏除乙酸乙酯, 得白色固体, 乙醇重结晶, 得 16.2g 白色粉末化合物 A-2 (80.2%, m.p.: 71 ~ 73℃)。

[0094] 步骤 9)、2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (A-4) 的制备

[0095] 在反应瓶中, 加入 20.2g 的 4-氯甲基联苯 (A-2) (100mmol)、29.4g 的 N-(二苯基甲基)氨基乙酸乙酯 (110mmol) 和 140mL 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 控温在 -5 ~ 10℃ 下, 缓慢滴入 20% KOH 溶液 (含 KOH 11.2g (199.6mmol)), 保温 5h。不需分离中间产物 A-3, 然后直接在反应液中, 滴入 10% 盐酸 300mL, -5 ~ 10℃ 保温 5h, 静置, 分去水层, 将有机溶剂浓缩至干, 得 28.8g 化合物 A-4 (94.5%)。

[0096] 步骤 10)、2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 (A-5) 的制备

[0097] 在反应瓶中, 加入 30.5g 的 2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐 (A-4) (100mmol)、60mL 的乙酸和 10.2g 的乙酰氯 (130mmol), 室温滴加 13.1g 的三乙胺 (130mmol), 滴毕, 加热回流 6h, 减压浓缩乙酸至干, 加入 400mL 水, 搅拌 2h, 过滤干燥, 得 29.15g 化合物 A-5 (93.6%)。

[0098] 步骤 11)、2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸 (A-6) 的制备

[0099] 在反应瓶中, 加入 31.14g 的 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯 (A-5) (100mmol), 100mL 的水和 5g 的 NaOH (120mmol), 回流反应 5h, 反应毕冷却至室温, 加入酸调节 pH 值至 5 ~ 6, 析出大量固体, 过滤干燥, 得 27.65g 化合物 A-6 (97.6%)。

[0100] 步骤 12)、(D)-2-乙酰氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐 (A-7) 的制备

和精制

[0101] 在反应瓶中,加入 28.5g 的 2-乙酰氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-6)(100mmol)、600ml 的乙醇和 100mL 的水,搅拌加热溶解后,加入 24.2g(200mmol)的 S-1-苯乙基胺,自然冷却至 35℃,保温 2h,将其真空过滤,得到(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐的粗湿产物。

[0102] 然后,将(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐的粗湿产物加入干燥和干净的反应瓶中,加入 300mL 乙醇,加热回流,自然冷却至 35℃,真空过滤,在 50~60℃下干燥 10h,得到 17.46g 化合物 A-7(42.8%)。

[0103] 步骤 13)、(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸(A-8)的制备

[0104] 在反应瓶中,加入 150ml 的乙醇和 10g 的(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸-(S)-1-苯乙基胺盐(A-7),升温至 50℃,滴入浓度为 37%的盐酸 50ml,搅拌反应 2h,冷却至 15~20℃,过滤干燥,得到 6.52g 化合物 A-8(94%)。

[0105] 步骤 14)、(D)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(A-9)的制备

[0106] 在反应瓶中,加入 28.3g 的(D)-2-乙酰基氨基-3-联苯基丙酸(A-8)(100mmol)和 85g 的乙醇,搅拌均匀,冷却到 -5~0℃,缓慢滴加 30mL 的二氯亚砷,滴毕,升温至 60℃,反应 30h,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入 300mL 乙酸乙酯,回流 3h,自然冷却至室温,搅拌 1h 后,抽滤干燥,得 21.7 化合物 A-9(70.6%)。

[0107] 步骤 15)、(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯(A-10)的制备

[0108] 在反应瓶中,加入 30.8g 的(D)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯盐酸盐(A-9)(100mmol)、250mL 的四氢呋喃(THF)和 25.3g 的三乙胺(250mmol),冷却到 -5~0℃,通氮气,缓慢滴加 29.2g 的二碳酸二叔丁酯(Boc₂O)(130mmol)的四氢呋喃溶液 150mL,滴完后搅拌 0.5h,升至室温,反应 14h 之后,升温至 50℃搅拌 4h。减压蒸除溶剂,向剩余物中加入 600mL 乙醚,静置分层,用乙醚萃取三次,合并有机层,用饱和碳酸氢钠溶液和水洗至中性,除去有机溶剂,干燥,得 36.6g 化合物 A-10(98.6%)。

[0109] 步骤 16)、(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-11)的制备

[0110] 在反应瓶中,加入 37.2g 的(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸乙酯(A-10)(100mmol),110mL 的乙醇和 0.31g 的氢氧化锂(130mmol),回流 16h,冷却至室温,减压蒸出约 60mL 溶剂,然后加入 150mL 的水,搅拌 30min,过滤得 29.6g 化合物 A-11(86.8%)。

[0111] 步骤 17)、(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醇(A-12)的制备

[0112] 在反应瓶中,加入 17.2g 的(D)-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(联苯-4-基)丙酸(A-11)(50mmol)和 50mL 的二氧六环的混合液,室温下分批加入 2.27g 的 NaBH₄(60mmol),搅拌 30min,直到氢气放出停止。在 -5~5℃下,缓慢滴加 6.35g 的 I₂(25mmol)和 50mL 二氧六环混合液,保温继续搅拌 4h,反应毕,升至室温,加入 100ml 稀盐酸于反应混合物中。用乙醚提取四次,合并有机层,且分别用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤至中性,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸去溶剂,得 15.36g 化合物 A-12(93.9%)。

[0113] 步骤 18)、(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醛(A-13)的制备

[0114] 在反应瓶中,加入 60mL 的丙酮,冷却至 -5℃,加入 0.79g 的 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO,5mmol)、0.52g 的溴化钠(5mmol)和 32.7g 的(E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醇(A-12)(100mmol),在 0~10℃搅拌 3h。保温缓慢滴加 150g 的 10%

次氯酸钠溶液,滴毕,反应 5h。减压蒸出溶剂约 70mL,剩余物用二氯甲烷萃取三次,合并有机层,依次用饱和碳酸氢钠溶液和水洗至中性,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸出滤液,用二氯甲烷-甲苯重结晶,得 25.6g 化合物 A-13(78.7%)。

[0115] 步骤 19)、(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸乙酯(A-14)的制备

[0116] 在反应瓶中,加入 180mL 的苯、32.5g 的 (E)-(R)-3-联苯-2-基-2-叔丁氧基羰基氨基丙醛(A-13)(100mmol)和 43.6g 的乙氧甲酰基亚乙基三苯基膦(120mmol),加热回流 10h,冷却至室温,过滤,得 36.5g 化合物 A-14(88.4%)。

[0117] 步骤 20)、(E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸(A-15)的制备

[0118] 在反应瓶中,加入 110mL 的乙醇、41.3g 的 (E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸乙酯(A-14)(100mmol)和 0.31g 的氢氧化锂(130mmol),回流 16h,冷却至室温,减压蒸出约 60mL 溶剂,然后加入 150mL 的水,搅拌 30min,过滤,得到 33.2g 化合物 A-15(86.5%)。

[0119] 步骤 21)、(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊酸(A-16)的制备

[0120] 在高压反应釜中,加入 200g 的 (E)-(R)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊-2-烯酸(A-15)(524.3mmol)和 900mL 的乙醇,在 40℃下,加入 0.052g 的二碘代(对一伞花烃)钨(II)二聚物(0.0524mmol)和 0.116g 的(aR,aR)-2,2'-双(a-N,N-二甲基氨基苯基甲基)-(S,S)-1,1'-双[二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦]二茂铁(=MandyphosSL-M004-1)(0.110mmol),体系氮气置换 5 次后,施加 20bar 的氢气压。将该混合物在 40℃下搅拌 6h。然后,用氮气对容器进行净化,通过蒸馏除去约 700mL 乙醇,加入 600mL 乙酸异丙酯,又通过蒸馏除去约 600mL 溶剂,加入 600mL 乙酸异丙酯,又通过蒸馏除去约 600mL 溶剂,加入 300mL 乙酸异丙酯,并加热至回流,反应毕,加入 1200mL 庚烷,将混合物冷却至室温,过滤,滤饼用 360mL 庚烷-乙酸异丙酯的混合物(体积比 2:1)洗涤。将该固体在 50℃下在 1~50mbar 的真空下干燥过夜,得到白色/米白色固体(HPLC 分析:A-16:A-16a=99:1)。

[0121] 步骤 22)、(2R,4S)-5-联苯-4-基-4-氨基-2-甲基戊酸乙酯盐酸盐(A-17)的制备

[0122] 在反应瓶中,加入 38.7g 的 (2R,4S)-5-联苯-4-基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基戊酸(A-16)(100mmol)和 90mL 的乙醇,搅拌,冷却到 0~5℃左右,缓慢滴加 40mL 二氯亚砷,滴毕,升温至 50~70℃,反应 30h,反应毕,减压蒸除溶剂,向剩余物中加入 300mL 乙酸乙酯,回流 2h,冷却至室温,过滤,得 24.4g 化合物 A-17(70.2%)。

[0123] 步骤 23)、4-(((2S,4R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸(AHU-377)的制备

[0124] 在反应瓶中,加入 34.75g 的 (2R,4S)-5-联苯-4-基-4-氨基-2-甲基戊酸乙酯盐酸盐(A-17)(100mmol)、150mL 的甲苯、14g 的丁二酸酐(140mmol),室温缓慢滴加 11.2g 的三乙胺(110mmol),滴毕,加热回流 6h,减压浓缩甲苯至干,加入 200mL 水,室温继续搅拌 2h,过滤,得 35.6g 化合物 AHU-377(86.6%)。

[0125] 质谱分析如下：

[0126] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.49 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 5.71 (d, 1H), 4.20 (brs, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.48 (brs, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.19 (t, 3H), 1.10 (d, 3H)。

[0127] FAB-MS(m/z) :412[M+H]⁺。

[0128] 步骤 24)、AHU-377 钙盐的制备

[0129] 在反应瓶中,加入 41.1g 的 4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377) (100mmol) 和 500mL 的蒸馏水,搅拌,室温滴入 110mL 的 1N 氢氧化钠溶液,搅拌 1h,然后,在 25 ~ 30°C 滴入 111g 无水氯化钙 (100mmol) 的 100mL 蒸馏水溶液,室温搅拌过夜,过滤,蒸馏水洗四次,抽干,50°C 减压干燥 30h,得 AHU-377 钙盐 75g (87.20%)。

[0130] 步骤 25)、通过 AHU-377 制备 LCZ696

[0131] 在反应瓶中,加入 9.44g 的 4-(((2S, 4R)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (AHU-377) (大于或等于 95% 的纯度, 22.96mmol)、10.00g 的缬沙坦 (22.96mmol) 和 300mL 的丙酮,室温搅拌 30min。然后,将 25% 的 NaOH (68.90mmol) 的水溶液缓慢加至上述溶液中,20 ~ 25°C 搅拌 2h。在 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积约为 150mL。然后,将 150mL 乙酸异丙基酯加入到混合溶液中,将混合液再次于 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积约为 150mL。并且将该操作过程 (将 150mL 的乙酸异丙基酯加至该批并浓缩) 再重复两次。将悬浮液于 20 ~ 25°C 搅拌 1h。氮气环境下过滤,滤饼用乙酸异丙基酯洗涤三次,室温减压干燥,得到复合物 [(缬沙坦+AHU-377)Na₃·2.5H₂O]。

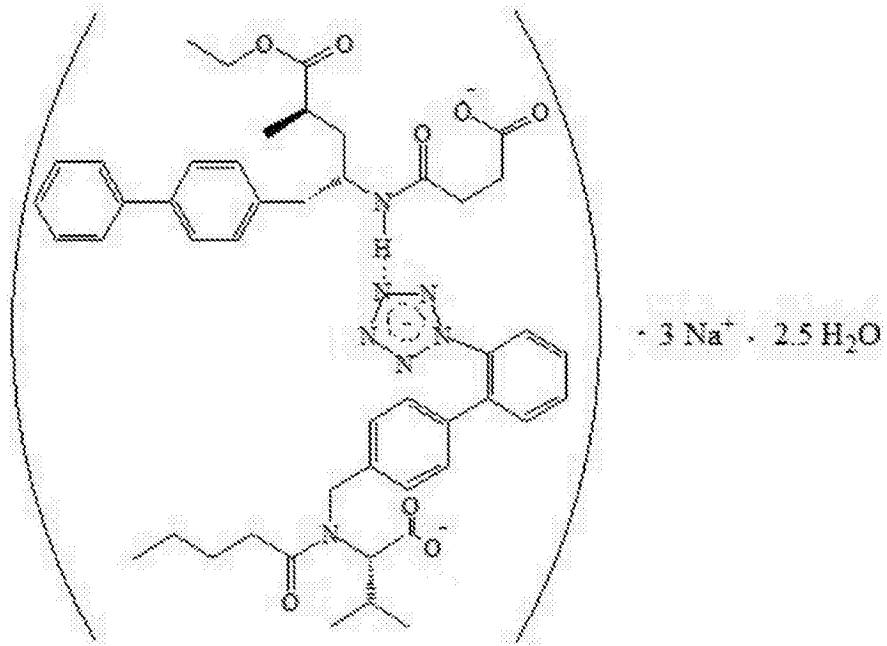
[0132] 步骤 26)、通过 AHU-377 钙盐制备 LCZ696

[0133] 在反应器中,加入 1.00kg (1.66mol) 的 AHU377 钙盐和 10L 的乙酸异丙基酯。将该悬浮液于 25°C 搅拌,加入 2.3L 的 2N HCl。将混合物于 25°C 搅拌 30 分钟,得到澄清的两相溶液。分离有机层,并用水洗涤四次;合并有机层,将有机层在 25°C 下减压浓缩,得约 1.8L 的 AHU377 (1.73kg) 游离酸乙酸异丙基酯溶液,为无色溶液。

[0134] 向含有 1.8L 的 AHU377 (1.73kg) 游离酸乙酸异丙基酯溶液的反应器中,加入 1.00kg (2.78mol) 的缬沙坦和 20L 的丙酮。将反应混合物于 25°C 搅拌,得到澄清的溶液。然后室温下,加入 0.2738kg (6.845mol) 的 NaOH 的 0.5L 水溶液 (将其冷却至 15 ~ 20°C),同时保持内部温度在 20 ~ 25°C 下搅拌 2h。在 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积约为 11L。然后,将 11L 乙酸异丙基酯加入到混合溶液中,将混合液再次于 20 ~ 30°C 减压浓缩至容积约为 11L。并且将该操作过程 (将 11L 的乙酸异丙基酯加至该批并浓缩) 再重复三次。将悬浮液于 20 ~ 25°C 搅拌 1h。氮气环境下过滤,滤饼用乙酸异丙基酯洗涤三次,室温减压干燥,得到复合物 [(缬沙坦+AHU-377)Na₃·2.5H₂O]。

[0135] 本发明制备的 LCZ696 [(缬沙坦+AHU-377)Na₃·2.5H₂O] 的结构式如下：

[0136]



[0137] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。