

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 21800 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **200400143**

(51) MPK: **C07K 5/00**, C07D 209/00,
C07C 229/00, A61P 9/00

(22) Datum prijave: **14.05.2004**

(45) Datum objave: **31.12.2005**

(72) Izumitelji: **Marslavič Marjo, 8351 Straža pri Novem mestu, SI;**
Šmid Janja, 8000 Novo mesto, SI;
Tomšič Zdenka, 8000 Novo mesto, SI

(73) Imetnik: **KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto,**
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, SI

(54) **NOV POSTOPEK SINTEZE PERINDOPRILA**

(57) Predloženi izum se nanaša na nov postopek priprave ACE inhibitorja (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoksikarbonil) butil) amino)-1-oksopropil)

oktahidro-1H-indol-2-karboksilne kisline in njenih farmacevtsko sprejemljivih soli ter na nov intermediat za omenjeno sintezo.

SI 21800 A

Nov postopek sinteze perindoprila

Tehnično področje, v katero spada izum

Predloženi izum spada na področje organske kemije in se nanaša na nov postopek sinteze perindoprila in intermediata, ki ga uporabljamo pri njegovi sintezi.

Perindopril, prednostno njegova *t*-butilaminska sol, je spojina z ACE inhibitornim delovanjem.

Tehnični problem

Obstajala je potreba po izboljšanjem, v industrijskem merilu uporabnem postopku, ki bi za sintezo perindoprila uporabljal N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanin v obliki klorida in s katerim bi dosegali visoke izkoristke in visoko stopnjo čistosti končnega proizvoda, brez nezaželenih stranskih produktov.

Stanje tehnike

Perindopril, s kemijskim imenom (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoksikarbonil) butil) amino)-1-oksopropil)oktahidro-1*H*-indol-2-karboksilna kislina, je opisan v EP 49658. Sinteza je večstopenjska in vključuje ločevanje izomer s kolonsko kromatografijo. EP 308341 opisuje izboljšano sintezo perindoprila v obliki *t*-butilaminske soli v industrijskem merilu. Reakcija poteka med *p*-toluensulfonsko soljo benzilnega estra (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline in N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alaninom v prisotnosti trietil amina, N,N-dicikloheksilkarbodiimidom ter 1-hidroksibenzotriazolom. Po končani reakciji dobijo benzilni ester perindoprila, ki ga reducirajo, liofilizirajo in nato s *t*-butilaminom v etilacetatu pretvorijo v sol.

Za zmanjšanje nastajanja stranskih produktov reakcije med benzilnim estrom perindoprila in N,N-dicikloheksilkarbodiimidom, je v prijavi WO 01/58868 opisano nižje razmerje med *p*-toluensulfonsko soljo benzilnega estra (2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline, N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alaninom, trietil aminom, N,N-dicikloheksil- karbodiimidom in 1-hidroksibenzotriazolom. Kljub zmanjšanemu razmerju pa sta še vedno prisotna stranska produkta reakcije med benzilnim estrom perindoprila in N,N-dicikloheksilkarbodiimidom.

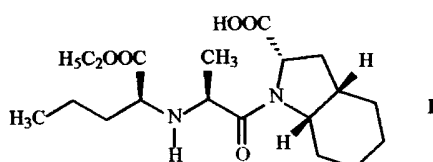
WO 03/064388 opisuje sintezo perindopрила brez stranskih produktov reakcij N,N-dicikloheksilkarbodiimida. Reakcija poteka med (2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karboksilno kislino in kloridom N-acil zaščitene N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanina. Kislinski klorid pripravijo z uporabo tionilklorida in predhodno zaščitene N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanina. Slaba stran opisanega postopka je nizek izkoristek pri kondenzaciji in odstranjevanju zaščitne skupine, 35 do 55 %.

Pri naših raziskavah smo presenetljivo ugotovili, da se s predloženim izumom, ki opisuje sintezo perindopрила po metodi kislinskega klorida z nezaščitnim N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alaninom, izognemo zgoraj navedenim pomanjkljivostim.

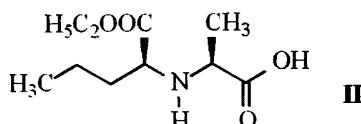
Prednosti opisanega izuma so v zagotavljanju visoke kakovosti in čistosti perindopрила in visokega izkoristka reakcije, brez stranskih produktov.

Opis izuma

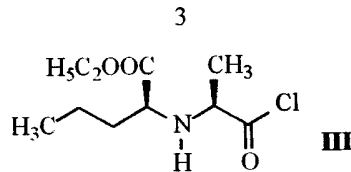
Predmet predloženega izuma je postopek za pripravo perindopрила ali njegovih farmacevtsko sprejemljivih soli s formulo I:



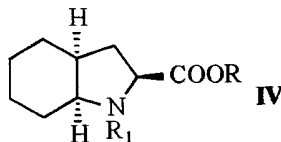
tako, da N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanin s formulo II:



pretvorimo v kislinski klorid s formulo III:

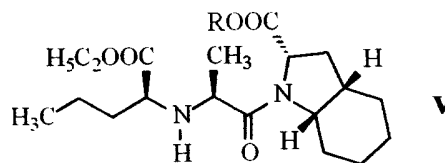


ki nato reagira z (2S,3aS,7aS)-oktahidroindol-2-karboksilno kislino s formulo IV:



kjer R pomeni zaščitno skupino, kot je benzilna, *t*-butilna, trimetilsililna skupino ali vodik ali kation, kot je kalij, litij ali natrij

in R₁ pomeni vodik ali zaščitno skupino, kot je trimetilsililna skupina v spojino s formulo V



v kateri ima R zgoraj navedeni pomen,

ki jo v primeru , da R ni vodik, s hidrogenolizo ali hidrolizo pretvorimo v perindopril s formulo I.

Sama reakcija kondenzacije oziroma tvorba peptidne vezi med spojino III in spojino s formulo IV poteka v organskih topilih, kot acetonu, acetonitrilu, dioksanu, kloroformu, metilenkloridu, tetrahidrofuranu ali opcijsko v kombinaciji le-teh z vodo, v prisotnosti baze, v temperaturnem območju od -20°C do +20°C, prednostno pri temperaturi 0°C do -20°C.

Predmet izuma je nadalje tudi kislinski klorid s formulo III in njegove soli. Spojino s formulo III pripravimo iz N-((S)-1-karboksibutil)-L-alanina z reagenti za pripravo kloridov, kot so fosforpentaklorid, fosfortriklorid, fosforil klorid ali tionilklorid. Za pripravo klorida lahko uporabimo 10 do 50 % prebitek reagenta, reakcijo izvajamo v inertnem topilu, kot je metilenklorid, v temperaturnem območju od -30°C do 30°C, prednostno pri 0°C do 10°C.

uporabimo 10 do 50 % prebitek reagenta, reakcijo izvajamo v inertnem topilu, kot je metilenklorid, v temperaturnem območju od -30°C do 30°C, prednostno pri 0°C do 10°C. Za pripravo spojine s formulo III lahko uporabimo tudi spojine s formulo II v obliki soli, prednostno v obliki hidroklorida. Hidroklorid spojine s formulo II je poznan iz Tetr. Lett. 1982, 23 (16) 1677-1680, Drug Design and Discovery 1992, 9 (1) 11-28 in EP 1403278.

Spojino s formulo III v obliki soli, prednostno hidrokloridne, lahko izoliramo tako, da delno odparimo topilo in jo izoborimo z antitopilom, kot npr. z različnimi etri ali ogljikovodiki.

Derivat L-alanina s formulo II je opisan v patentih dokumentih: EP 308340, EP 308341, EP 309324, EP 1362845, EP 1400431, EP 1400531, WO 01/56353 in WO 01/56972.

Oktahidroindol-2-karboksilna kislina s formulo IV pa je poznana iz patentih dokumentov: EP 37231, EP 308339, EP 308341, EP 1323729, US 5258525 in EP 1338591.

Trimetilsililni derivati amino kislin se uporabljajo za izboljšanje topnosti, zaščito karboksilne skupine in izboljšanje reakcij acilacije (Leo A. Paquette, Encyclopedia of reagents for Organic Synthesis, Volume 2, page 1234).

Spojine s formulo I izoliramo po znanih ali konvencionalnih postopkih. Spojino lahko izoliramo v obliki *t*-butilaminske soli, ki je poznana iz EP 308341 in lahko nastopa v različnih polimorfni oblikah, kot so opisane na primer v WO 01/87835 (alfa polimorf), WO 01/87836 (beta polimorf) in WO 01/83439 (gama polimorf).

Spojino I lahko izoliramo tudi v obliki drugih farmacevtsko sprejemljivih soli, kot je na primer argininska sol, opisana v WO 03/087050.

Predloženi izum je ponazorjen z naslednjimi izvedbenimi primeri, ne da bi bil omejen z njimi.

Primeri

Primer 1

Priprava hidroklorid N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanil klorida

V suspenzijo ob mešanju pri 20 – 25°C, 13,2 g N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanina v 80 mL diklorometana uvajamo HCl toliko časa, da dobimo bistro raztopino. Bistro raztopino ohladimo na –5°C do 0°C in dodamo 12,9 g PCl₅ ter nadaljujemo z mešanjem pri isti temperaturi še pet ur. Suspenziji odparimo približno polovico diklorometana, dodamo 180 mL diizopropil etra in nadaljujemo z mešanjem pri temperaturi 10 – 25°C še eno uro. Izpadle kristale odfiltriramo in speremo z 90 mL diizopropil etra.

Dobimo 15,1 g hidroklorid N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanil klorida.

Talilno območje = 89 – 98 °C (razpad)

IR (cm⁻¹) : 2972, 1793, 1742, 1470 in 1206

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,90 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz), 1,24 (3 H, t, *J* = 7,14 Hz), 1,40 (2 H, m), 1,51 (3 H, d, *J* = 7,14 Hz), 1,86 (2 H, m), 4,07 (2 H, m), 4,21 (2 H, m, *J* = 7,14 Hz) in 9,71 (2 H, š)

Primer 2

Priprava perindopril erbumina

2-metilpropan-2-aminska sol (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-(etoksikarbonil)butil)amino)-1-oksopropil)oktahidro-1H-indol-2-karboksilne kisline

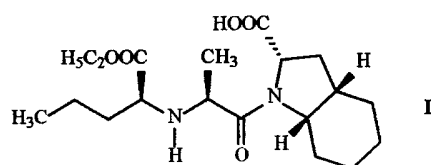
K 3,72 g (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilne kisline v 60 ml diklorometana pri 20 – 25°C dodamo 2,86 mL trimetilklorsilana in 3,08 mL trietilamina ter mešamo pri 20 – 25°C dve uri. Po dveh urah dodamo 2,8 mL trietilamina, suspenzijo ohladimo na -15°C in dolijemo ohlajeno na -15°C suspenzijo 5,5 g hidroklorid N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanil klorida v 60 mL diklorometana ter nadaljujemo z mešanjem pri -15°C dve uri. Reakcijsko raztopino segrejemo na 0°C in dodamo 25 mL slaniče, v kateri smo raztopili 0,8 g NaOH, ter naravnamo pH na 4,2 z 20 % raztopino NaOH. Organsko fazo ločimo in vodni sloj še enkrat speremo z 20 mL diklorometana. Združene diklorometanske sloje uparimo, preostanek raztopimo v 100 mL etilacetata, neraztopljeni del odfiltriramo in filtratu dodamo 2,2 mL *t*-butilamina. Izpadle kristale raztopimo pri vrelišču raztopine in bistro raztopino ohladimo na

10 – 20 °C in nadaljujemo z mešanjem dve uri. Po dveh urah izpadle kristale odfiltriramo, speremo z 12 mL etilacetata in posušimo pri 35 – 40°C v zračnem sušilniku.

Dobimo 7,1 g (80 %) perindopril erbumina α oblike in čistosti več kot 99 % ter posamezne nečistote nobene več kot 0,1 %.

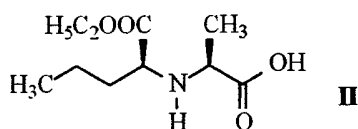
Patentni zahtevki

1. Postopek za pripravo perindopriila ali njegovih farmacevtsko sprejemljivih soli s formulo I:

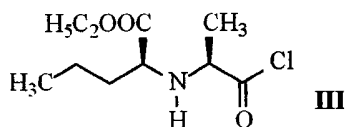


označen s tem,

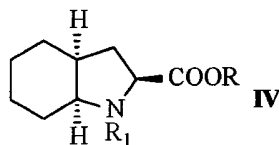
da N-((S)-1-karbetoksibutil)-L-alanin s formulo II:



presnovimo v kislinski klorid s formulo III:



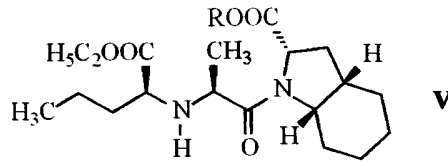
ki nato reagira z (2S, 3aS, 7aS)-oktahidroindol-2-karboksilno kislino s formulo IV:



kjer R pomeni zaščitno skupino, kot je benzilna, *t*-butilna, trimetilsililna skupina ali vodik ali kation kot je kalij, litij ali natrij

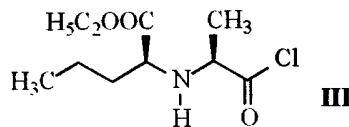
in R₁ pomeni vodik ali zaščitno skupino, kot je trimetilsililna skupina

v spojino s formulo V



v kateri ima R zgoraj navedeni pomen,
ki jo v primeru , da R ni vodik, s hidrogenolizo ali hidrolizo pretvorimo v perindopril s
formulo I.

2. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da reakcija tvorba peptidne vezi poteka v organskih topilih, kot acetonu, acetonitrilu, dioksanu, kloroformu, metilenkloridu, tetrahidrofuranu ali v kombinaciji le-teh z vodo, v prisotnosti baze.
3. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da reakcija poteka v temperaturnem območju od -20°C do +20°C, prednostno pri temperaturi od 0°C do -20°C.
4. Spojina s formulo III in njene soli



5. Spojina s formulo III v obliki hidrokloridne soli.
6. Postopek za pripravo spojine iz zahtevka 4, označen s tem, da uporabimo spojino s formulo II in reagente za pripravo kloridov, kot so fosforpentaklorid, fosfortriklorid, fosforil klorid ali tionilklorid.
7. Postopek za pripravo spojine iz zahtevka 4, označen s tem, da uporabimo spojine s formulo II v obliki soli, prednostno v obliki hidroklorida.
8. Postopek za pripravo spojine iz zahtevka 4, označen s tem, da reakcijo izvajamo v inertnem topilu, prednostno metilenkloridu.

9. Postopek za pripravo spojine iz zahtevka 4, označen s tem, da reakcijo izvajamo v temperaturnem območju od -30°C do 30°C , prednostno pri 0°C do 10°C .

10. Uporaba spojine s formulo III in njenih soli za pripravo perindopрила ali njegovih farmacevtsko sprejemljivih soli.