



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108203396 B

(45) 授权公告日 2020.12.08

(21) 申请号 201611177799.7

(22) 申请日 2016.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108203396 A

(43) 申请公布日 2018.06.26

(73) 专利权人 江西东邦药业有限公司
地址 330700 江西省宜春市奉新县奉新工
业园区

(72) 发明人 林文清 郑宏杰 刘小波 高晓鹏
朱剑平 沈陈健

(51) Int. Cl.

C07C 233/47 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104557600 A, 2015.04.29

WO 2015089182 A1, 2015.06.18

审查员 田兰

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

一种脑啡肽酶抑制剂的合成

(57) 摘要

一种脑啡肽酶抑制剂的合成本发明公开了一种脑啡肽酶抑制剂(Sacubitril)的合成新方法,该方法以L-焦谷氨酸为原料,经过多步反应,然后差向异构化结晶得到与Sacubitril手性一致的式I化合物,式I化合物酰化后与联苯反应得到式II化合物,再水解开环得到式III化合物,式III化合物与丁二酸酐反应后,再还原得到Sacubitril。本发明采用了新的手性控制策略,以更简单可靠的方法构建了新的手性中心;将手性关键中间体的控制放在合成线路的前段,有利于降低风险并降低成本。

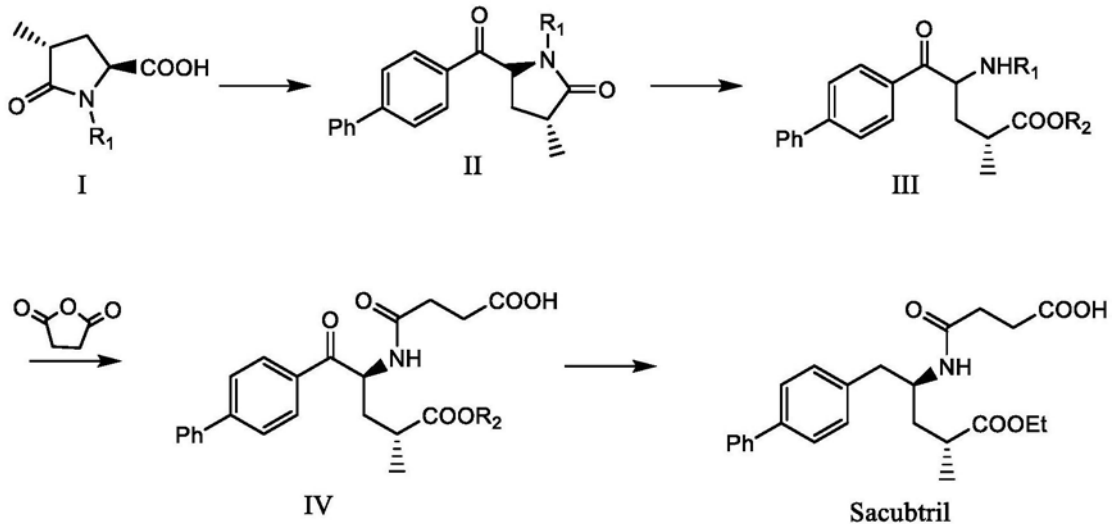
1. 一种脑啡肽酶抑制剂Sacubitril的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

A: 式I化合物与联苯反应,制备得到式II化合物;

B: 式II化合物在酸作用下开环得到式III化合物;

C: 式III化合物与丁二酸酐反应得到式IV化合物;

D: 式IV化合物再通过还原反应得到Sacubitril;



其中,

化合物I中R1独立的选自H或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基;

化合物II中R1独立的选自H或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基;

化合物III中R1独立的选自H或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基,R2独立选自H或C1-C4的烷基;

化合物IV中R2独立选自H或C1-C4的烷基。

2. 如权利要求1所述的方法,在步骤A中,式I化合物溶解于有机溶剂中,滴加草酰氯,反应完全后,与联苯反应,得到式II化合物。

3. 如权利要求1所述的方法,在步骤B中,水解开环后的产物经732型阳离子交换树脂柱分离纯化,浓缩得到式III化合物。

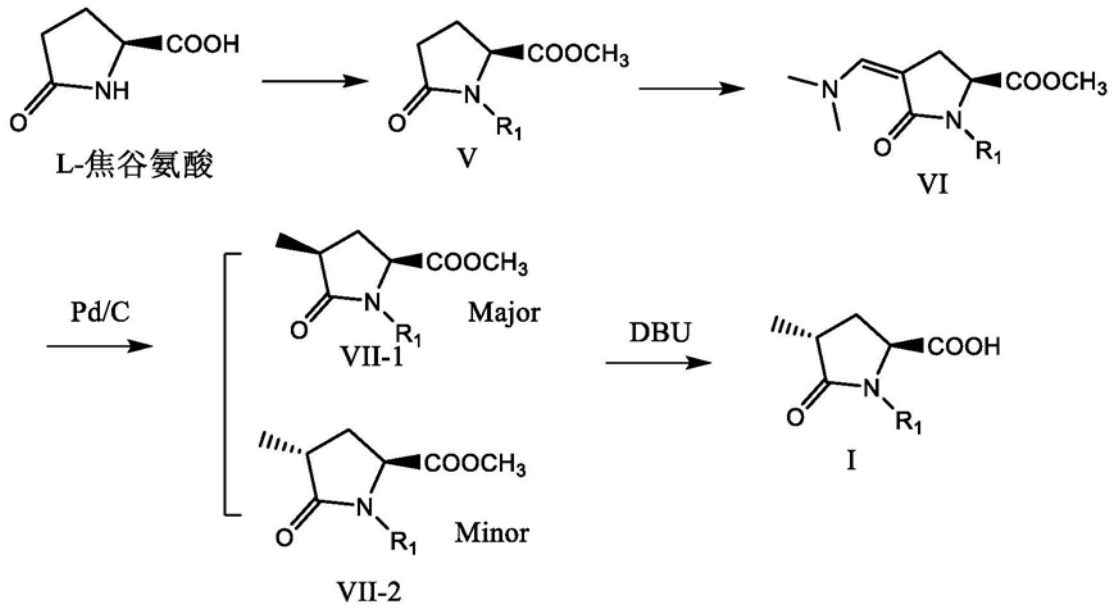
4. 如权利要求1所述的方法,在步骤B中,向水解开环后的产物中加入氯化钠,冷却析晶,烘干后得到式III化合物。

5. 如权利要求1所述的方法,在步骤C中,式III化合物溶于无水乙醇,滴加乙酰氯,回流反应12h后,冷却到室温,滴加50%碳酸钠溶液,调节pH值到弱碱性,继续冷却到5度左右,分批加入丁二酸酐,反应完全后,减压蒸去乙醇,稀盐酸调节pH值到3-4,萃取浓缩后得到式IV化合物。

6. 如权利要求1的方法,在步骤C中,式III化合物溶于无水乙醇,滴加乙酰氯,回流反应12h后,减压蒸馏除去乙醇,再重新加入无水乙醇、三乙胺和丁二酸酐,待反应完全后,除去溶剂,残余物用乙醇和水重结晶,烘干后得到式IV化合物。

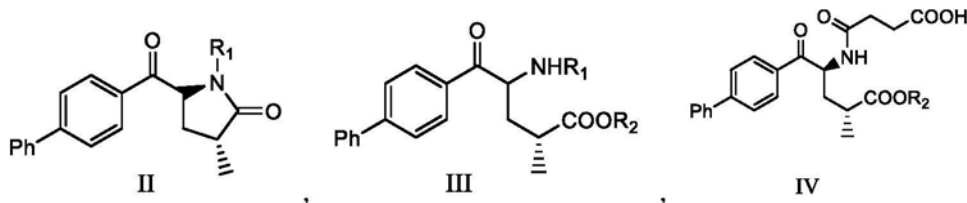
7. 如权利要求1所述的方法,在步骤D中,还原反应所用的催化剂选自Pd/C或者HSiEt₃/BF₃体系。

8. 如权利要求1的方法,式I化合物的制备方法如下:



其中, R1 独立的选自 H 或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基。

9. 化合物 II, III, IV,



其中,

化合物 II 中 R1 独立的选自甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基;

化合物 III 中 R1 独立的选自 H 或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基, R2 独立选自 H 或 C1-C4 的烷基;

化合物 IV 中 R2 独立选自 H 或 C1-C4 的烷基。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 化合物 II 中 R1 为乙酰基, 化合物 III 中 R1 为 H 或乙酰基, R2 为 H 或乙基; 化合物 IV 中 R2 为 H 或乙基。

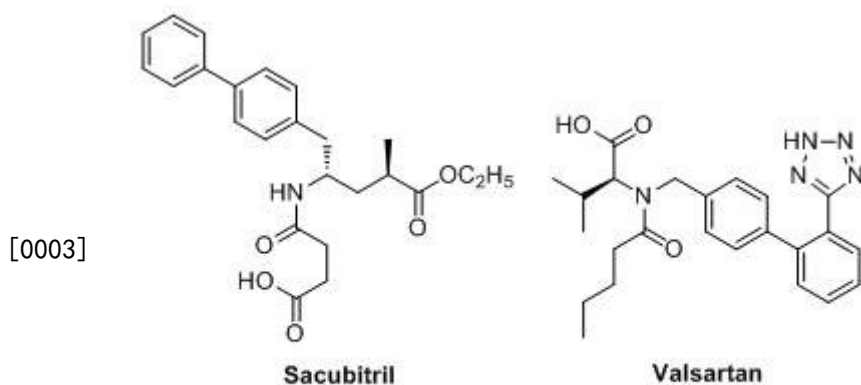
一种脑啡肽酶抑制剂的合成

技术领域

[0001] 该发明属于医药化工领域。

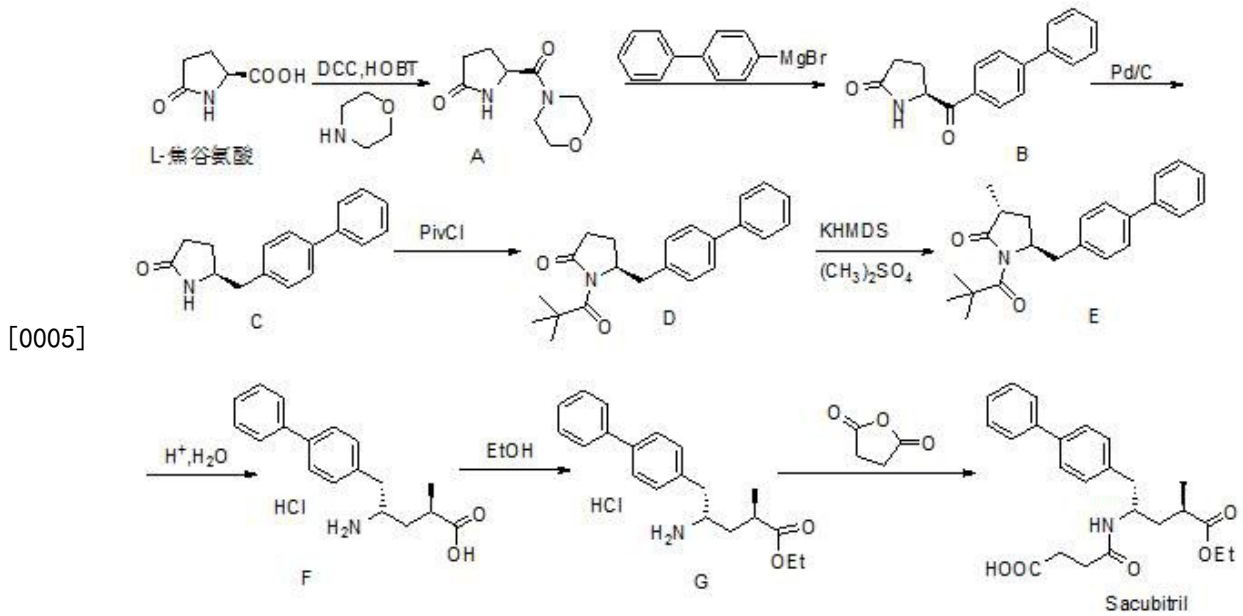
背景技术

[0002] LCZ696 (Entresto, Scheme 1) 是诺华公司开发的一种首创复方新药。该药由脑啡肽酶抑制Sacubitril和血管紧张素受体阻断剂Valsartan以1:1的比例组成,于2015年7月经FDA批准在美国上市,用于治疗在有慢性心力衰竭(NYHA类别II-IV)患者中减低对心力衰竭心血管死亡和住院的风险和减少射血分数。该药安全性好,疗效显著,是治疗心衰疾病的重磅药物,也是过去25年内心衰治疗领域的一个伟大突破,具有良好的市场前景。



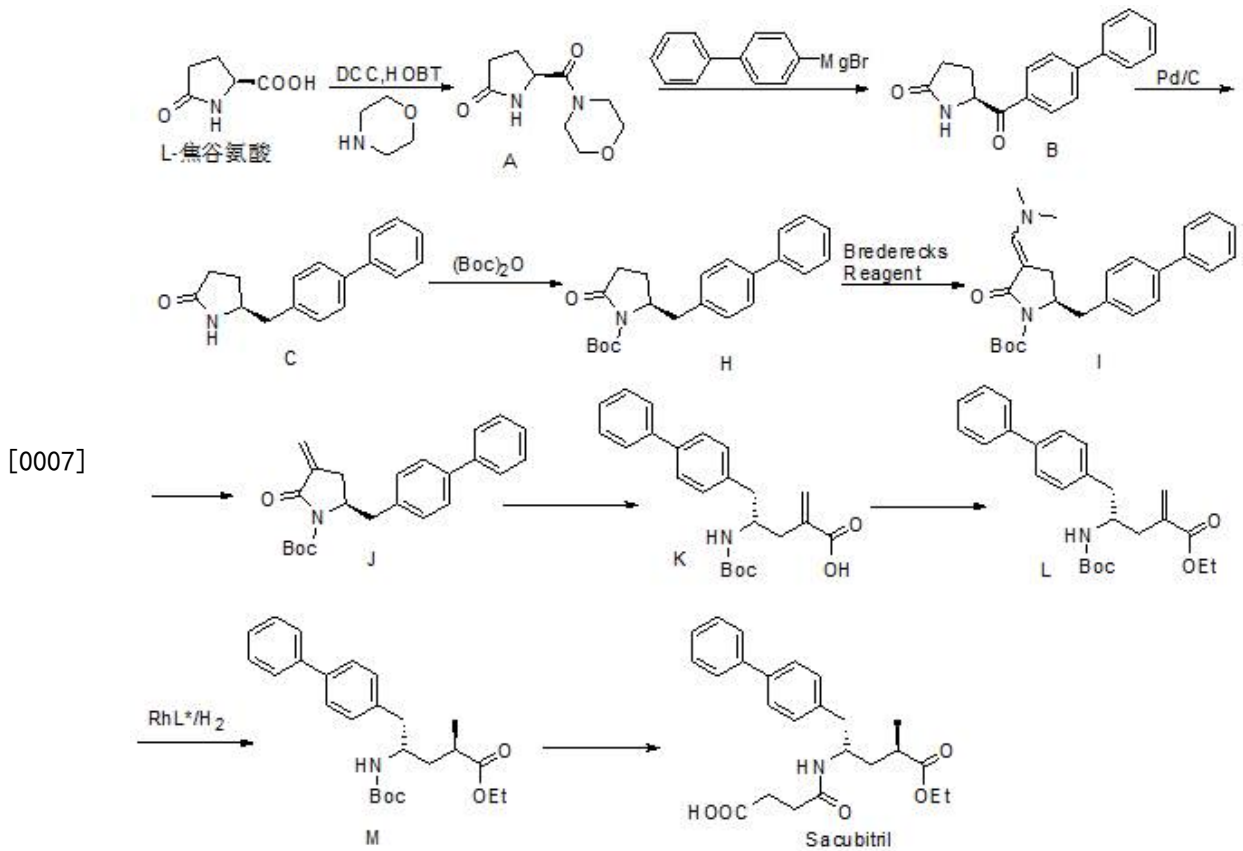
Scheme1: Entresto 的结构

[0004] 文献W02008083967A2报道了以L-焦谷氨酸为起始原料合成 Sacubitril 的方法 (Scheme 2),此线路在甲基化时反应时需要超低温条件,反应条件苛刻、操作繁琐,不利于规模化生产,且手性的控制不理想,选择性不高。



Scheme 2. Sacubitril 的合成方法

[0006] 文献W02009090251A2还报道了以L-焦谷氨酸为原料通过不对称催化氢化合成 Sacubitril 的新方法 (Scheme 3)。此方法对甲基的引入采用了全新的不对称催化氢化策略, 选择性有明显的提高, 效果好。但由于采用了价格昂贵的手性催化剂, 以及格氏反应的使用, 导致成本较高, 有提升和改进的空间。

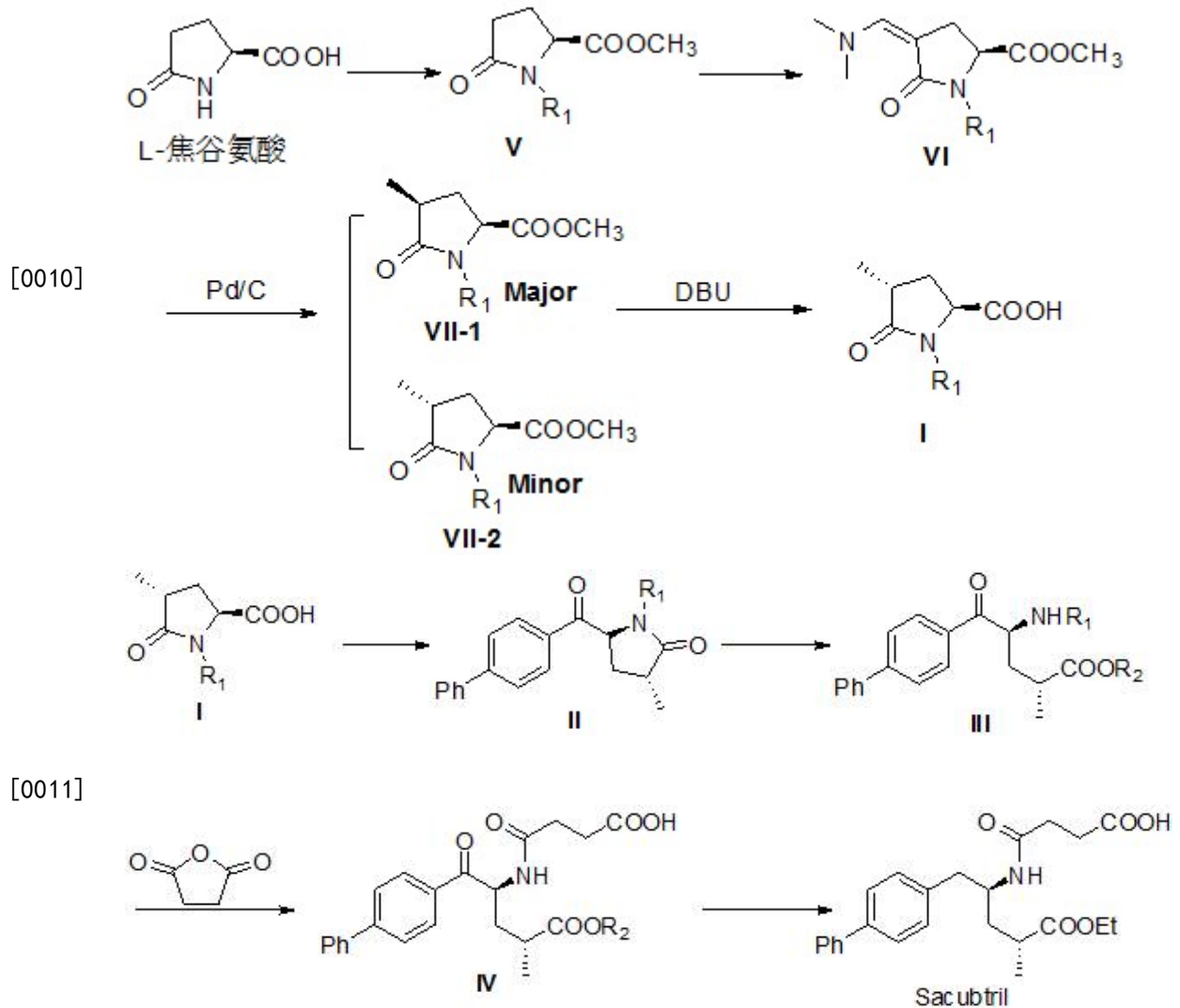


Scheme 3: Sacubitril 的合成方法

发明内容

[0008] 针对上述问题,本发明公开了一种脑啡肽酶抑制剂Sacubitril的新制备方法。该方法以L-焦谷氨酸为起始原料,通过几步反应合成式VII化合物,然后通过差向异构化反应得到关键手性中间体式I,再经过付克反应,水解反应等数步反应得到产品Sacubitril。因为采用了新的手性控制策略,以更简单可靠的方法构建了新的手性中心,将手性关键中间体的控制放在合成线路的前段,有利于降低风险和控制成本。

[0009] Sacubitril的制备方法如下:



[0012] 该方法以L-焦谷氨酸为起始原料,通过上保护基团,得到化合物V,其中,R1独立的选自H或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基等氨基保护基团。V化合物再进一步制备得到化合物VI,通过Pd/C还原制备得到化合物VII。式VII化合物在DBU(二氮杂二环)存在下,制备得到化合物I。

[0013] 化合物I再通过以下几个步骤制备得到Sacubitril:

[0014] A: 式I化合物溶解于有机溶剂中,滴加酰化剂,如草酰氯,反应完全后,与联苯反应,得到式II化合物。

[0015] B: 式II化合物在酸作用下,如盐酸,水解开环得到式III化合物,其中R2独立选自H或C1-C4的烷基。

[0016] C:式III化合物与丁二酸酐反应得到式IV化合物。

[0017] D:式IV化合物再通过还原反应得到Sacubitril。

[0018] 在步骤B中,水解开环后的产物经732型阳离子交换树脂柱分离纯化,浓缩得到式III化合物。

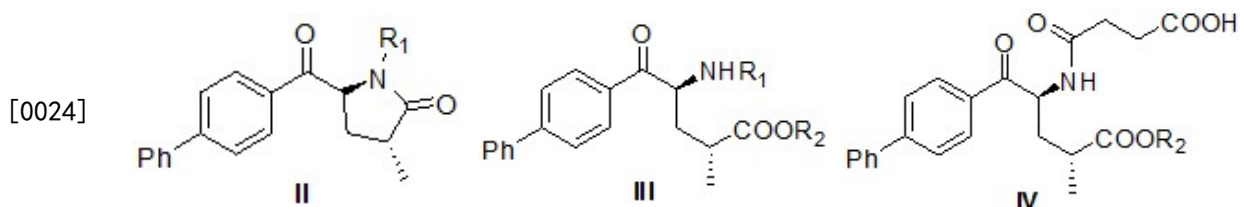
[0019] 在步骤B中,向水解开环后的产物中加入氯化钠,冷却析晶,烘干后得到式III化合物。

[0020] 在步骤C中,式III化合物溶于无水乙醇,滴加乙酰氯,回流反应12h后,冷却到室温,滴加50%碳酸钠溶液,调节pH值到弱碱性,继续冷却到5度左右,分批加入丁二酸酐,反应完全后,减压蒸去乙醇,稀盐酸调节pH值到3-4,萃取浓缩后得到式IV化合物。

[0021] 在步骤C中,式III化合物溶于无水乙醇,滴加乙酰氯,回流反应12h后,减压蒸馏除去乙醇,再重新加入无水乙醇、三乙胺和丁二酸酐,待反应完全后,除去溶剂,残余物用乙醇和水重结晶,烘干后得到式IV化合物。

[0022] 在步骤D中,还原反应所用的催化剂选自Pd/C或者HSiEt₃/BF₃体系。

[0023] 同时,反应过程中的中间体化合物II,III,IV,

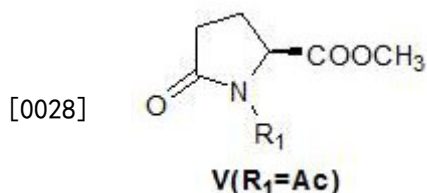


[0025] 其中,R1独立的选自H或甲酸叔丁酯、乙酰基、甲酸苄酯、苄基等氨基保护基团;R2独立选自H或C1-C4烷基。

具体实施方式

[0026] 实施例1:化合物V (R₁=Ac) 的合成

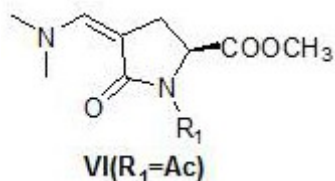
[0027] 化合物V (R₁=Ac) 的合成参照文献(Journal of Organic Chemistry, 1986 ,vol. 51, p. 3494-3498) 方法。向三口瓶中加入 104g (0.80mol, 1eq) L-焦谷氨酸和300g (2.88wt.) 甲醇,滴加138g (2.2eq) 乙酰氯。滴加完毕后,升温到55-65℃至原料反应完全。减压蒸馏除去溶剂后得白色固体,加入300g (2.88wt) 甲苯,滴加178g (2.2eq) 三乙胺,然后再滴加69g (1.1eq) 乙酰氯,反应完成后,加入160g水,搅拌后分层,有机相依次用稀盐酸、碳酸氢钠溶液、水洗涤,浓缩后得白色固体122g。



[0029] 实施例2:化合物VI (R₁=Ac) 的合成

[0030] 化合物VI (R₁=Ac) 的合成参照文献(Synthesis, 1997, 863-865) 方法。将50g (0.27mol, 1.0eq) 化合物V (R₁=Ac, 实施例1中的产物)、70.6g (1.5eq) 叔丁氧基双(二甲胺基)甲烷(Bredereck 试剂)、200mL乙二醇二甲醚加入到反应瓶中,加热到68-70℃反应10h。冷却析晶,过滤,滤饼用少量溶剂洗涤,烘干后化合物VI (R₁=Ac), 重量46.3g。

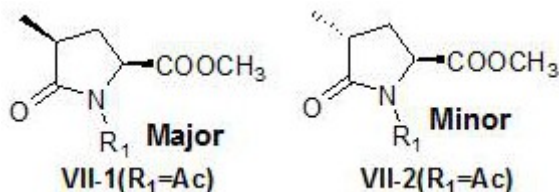
[0031]

[0032] 实施例3:化合物VII (R₁=Ac) 的合成[0033] 化合物VII (R₁=Ac) 的合成参照文献(Synthesis, 1997, 863-865)方法获得。

[0034] 实施例3.1: 将24g (0.1mol, 1.0eq) 化合物VI (R₁=Ac, 实施例2中的产物)、2.4g 10%的钨碳、260mL异丙醇加入到反应瓶中,通入氢气反应,直至反应完全为止。过滤并浓缩后得产物VII (R₁=Ac, HPLC分析结果显示VII是VII-1和VII-2的混合物,其比例为VII-1/VII-2=83/17)。

[0035] 实施例3.2: 将12g (0.05mol, 1.0eq) 化合物VI (R₁=Ac, 实施例2中的产物)、1.2g 10%的钨碳,80mL异丙醇加入到反应釜中,氢气置换釜内空气,充氢气到2.0MPa,升温到40-50℃反应,保持温度和压力至反应完全为止。过滤并浓缩后得产物VII (R₁=Ac, HPLC分析结果显示VII是VII-1和VII-2的混合物,其比例为VII-1/VII-2=68/32)。

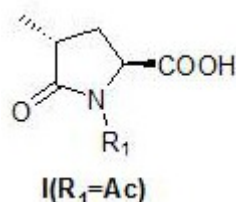
[0036]

[0037] 实施例4:化合物I (R₁=Ac) 的合成

[0038] 实施例4.1:化合物I的合成参照文献(Tetrahedron,2004, 60, 10277-10284)方法。将12g (0.06mol,1.0eq) 化合物VII (R₁=Ac,dr=68/32,实施例3.2中的产物)、100mL二氯甲烷加入到烧瓶中,冷却到0-5℃,滴加17g (4.0eq) DBU。升温到20-30℃反应48小时,加入稀盐酸调节pH值到5-6,分层,有机层浓缩,向残余物中加入2M LiOH水溶液,搅拌至反应完全。用稀盐酸调节pH值到2-3,再用乙酸乙酯萃取。减压蒸馏除去乙酸乙酯,残余物用异丙醇/水重结晶,得化合物I (R₁=Ac), 重量4.6g (de>99%)。

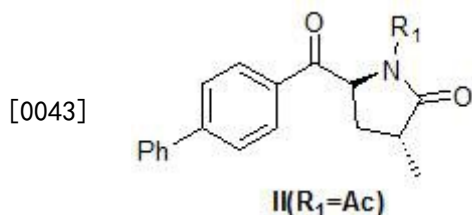
[0039] 实施例4.2:将12g (0.06mol, 1.0eq) 化合物VII (R₁=Ac,dr=68/32,实施例3.2中的产物)、100mL甲醇加入到烧瓶中,加入20.7g (2.5eq) 碳酸钾。升温到20-30℃反应72小时,过滤,滤液中加入稀盐酸调节pH值到2-3。浓缩,向残余物中加入甲醇蒸馏带水,向残余物中加入无水甲醇,搅拌后过滤,浓缩滤液,残余物用异丙醇/水重结晶,得化合物I (R₁=Ac), 重量5.1g (de>99%)。

[0040]

[0041] 实施例5:化合物II (R₁=Ac) 的合成

[0042] 将5g (0.027mol, 1.0eq) 化合物I (R₁=Ac, 实施例4中的产物)、100mL二氯甲烷、0.2g (0.1eq) DMF加入到三口瓶中,然后滴加4.2g (1.2eq) 草酰氯的10mL二氯甲烷溶液,

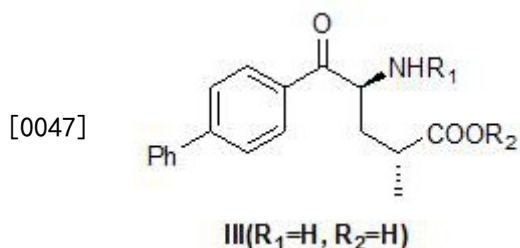
滴加完毕后,室温反应2h。冷却到 $-5-0^{\circ}\text{C}$,加入7.9g (2.5eq)无水三氯化铝,加入4.2g (1.0eq)联苯,搅拌至反应完全。加入2N稀盐酸淬灭反应,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后得6.5g化合物II ($R_1=\text{Ac}$),产品未经纯化,直接用于下一步反应。



[0044] 实施例6:化合物III ($R_1=\text{H}, R_2=\text{H}$)的合成

[0045] 实施例6.1:将5.5g 化合物II ($R_1=\text{Ac}$, 实施例5中的产物), 30mL 4M盐酸加入到烧瓶中,加热至回流反应24h。将反应液浓缩至10mL左右,经732型阳离子交换树脂柱分离纯化,收集含化合物III ($R_1=\text{Ac}, R_2=\text{H}$)的洗脱液,浓缩后得化合物III ($R_1=\text{H}, R_2=\text{H}$), 重量4.15g。

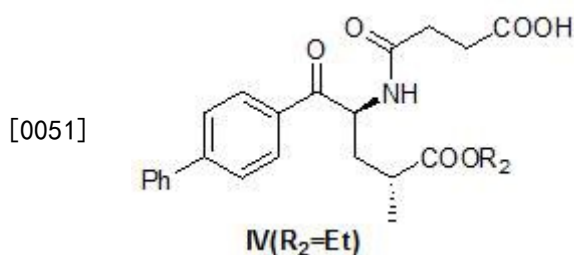
[0046] 实施例6.2:将5.2g化合物II ($R_1=\text{Ac}$, 实施例5中的产物), 35mL 4M盐酸加入到烧瓶中,加热至回流反应24h。向反应液中加入6g 氯化钠,冷却到 $0-5^{\circ}\text{C}$ 析晶,过滤,烘干后得化合物III ($R_1=\text{H}, R_2=\text{H}$), 重量4.7g。



[0048] 实施例7:化合物IV ($R_2=\text{Et}$)的合成

[0049] 实施例7.1:将15g (0.05mol, 1.0eq) 化合物III ($R_1=\text{H}, R_2=\text{H}$, 实施例6中的产物)、60mL无水乙醇,加入到三口瓶中,滴加8.8g (2.2eq)乙酰氯,回流反应12h。冷却到室温,滴加约15mL 50%的碳酸钠溶液,调节溶液pH至8-9。将溶液冷却到 5°C 左右,分批次加入5g (1.0eq)丁二酸酐,搅拌至反应完全,反应完成后,减压蒸去乙醇,然后用稀盐酸调节溶液pH值至3-4,甲叔醚萃取,浓缩后得化合物IV ($R_2=\text{Et}$), 重量18.7g。

[0050] 实施例7.2:将15g (0.05mol, 1.0eq) 化合物III ($R_1=\text{H}, R_2=\text{H}$, 实施例6中的产物)、60mL无水乙醇,加入到三口瓶中,滴加8.8g (2.2eq)乙酰氯,回流反应12h。减压蒸馏除去乙醇,再加入60mL无水乙醇,然后滴加11.0g (2.1eq)三乙胺,再加入5g (1.0eq)丁二酸酐,搅拌至反应完全为止,蒸馏除去溶剂,残余物用乙醇和水重结晶,过滤,烘干后得到产品IV ($R_2=\text{Et}$), 重量15.3g。



[0052] 实施例8: Sacubtril 的合成

[0053] 实施例8.1: 将10.3g (0.025mol) 化合物IV ($R_2=Et$, 实施例7中的产物)、0.5g 冰乙酸、50mL乙醇加入到反瓶中, N_2 保护下加入0.1g 10%的钨碳。用氢气转换瓶内空气, 加热到40-50°C反应12h。过滤, 浓缩, 得粗品10g, 粗品用异丙醇重结晶可得到纯度>99.5%的产品。

[0054] 实施例8.2: 氮气保护, 将4.2g (0.01mol) 化合物IV ($R_2=Et$, 实施例7中的产物)、30mL二氯甲烷、10mL乙腈、3.0g (2.5eq) 三乙基硅烷加入到反应瓶中, 冷却到0-5°C。滴加3.7mL (3.0eq) 三氟化硼/乙醚溶液, 滴加完毕后, 升温到30-40°C反应至化合物IV消失。反应完毕后, 将反应液转移到冷却的60g饱和碳酸钠水溶液中, 搅拌后分层, 水层用50mL二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用水洗涤, 静置后分层, 有机相浓缩后得产物, 重量3.5g。

[0055] 最后说明的是, 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制, 尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细说明, 本领域的普通技术人员应当理解, 可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换, 而不脱离本发明技术方案的宗旨和范围, 其均应涵盖在本发明的权利要求范围当中。