

培哌普利合成方法的研究进展

陆 杨^{1*}, 王萍萍², 李新阳³(1. 杭州市肿瘤医院, 杭州 310002; 2. 杭州市儿童医院, 杭州 310014; 3. 浙江建业化工股份有限公司, 浙江 建德 311611)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)33-3158-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.33.31

摘要 目的: 为培哌普利的合成提供参考。方法: 查阅国内外相关文献, 对培哌普利的合成方法进行综述。结果与结论: 培哌普利的合成方法主要可以归纳为非对映异构体法、内酸酐法、活性酯法、酰氯法等。其中非对映异构体法合成产物为混合物, 目前无合适的拆分试剂; 内酸酐法中所用试剂光气有剧毒; 活性酯法和酰氯法较适合工业生产。活性酯法和酰氯法合成过程中均有两个关键中间体 *N*-[(*S*)-1-乙氧羰基丁基]-(*S*)-丙氨酸(中间体1)和(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-2-羧基全氢吡啶(中间体2), 中间体1可通过L-正缬氨酸乙酯与丙酮酸缩合还原后得到; 中间体2可以L-苯丙氨酸为手性源, 定向合成(*S*)-二氢吡啶-2-羧酸, 再经还原后得到。

关键词 培哌普利; 合成; 非对映异构体法; 内酸酐法; 活性酯法; 酰氯法

培哌普利(Perindopril, 化合物1)的商品名为施雅达, 化学名为(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-1-[2-[1-(乙氧羰基)-(*S*)-丁氨基]-(*S*)-氧代丙基]-八氢吡啶-2-羧酸, 是法国施维雅(Servier)公司于20世纪80年代研制开发的一个不含巯基的血管紧张素转换酶(Angiotension converting enzyme, ACE)抑制剂^[1-4]。化合物1安全性高、副作用小, 具有强大的动脉血管扩张作用, 疗效优于雷米普利和依那普利^[5]。由结构式可以看出, 化合物1分子具有5个不同的手性中心, 而只有当5个手性中心的碳原子均为*S*构型的时候才具有药理活性。因此, 在化合物1的合成过程中, 关键问题是手性中心碳原子的构建, 其结构式详见图1。

1 化合物1的合成

查阅国内外相关文献发现, 化合物1的合成方法较多, 简单来看, 可以归纳为非对映异构体法、内酸酐法、活性酯法、酰氯法等。

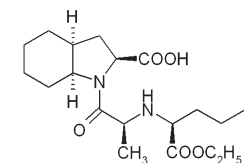


图1 培哌普利的结构式

1.1 非对映异构体法合成化合物1

非对映异构体法由 Vincent M 等^[6]于1985年提出, 通过对(2*S*)-1-[(*S*)-丙氨酰基]-2-羧基全氢吡啶(化合物6)和丙酮酸酯衍生物(化合物7)还原氨化, 得到了两种非对映异构体的混合物(化合物8), 拆分后得到化合物1。中间体化合物6是由(2*S*)-2-乙氧羰基全氢吡啶(化合物2)与L-BOC-丙氨酸(化合物3)的缩合产物化合物4经水解得到化合物5, 再经三氟乙酸脱保护后得到。合成路线见图2。

此路线得到的是4个*S*构型碳原子的两种非对映异构体的混合物, 尚无合适的拆分工艺; 另外, 反应过程还使用了强腐蚀性的三氟乙酸, 这些都限制了该方法的应用。Mezei T 等^[7]也报道了一种通过合成化合物6, 进而反应得到化合物1的合成路线, 但是也存在第5个手性碳的构型问题。

1.2 内酸酐法合成化合物1

内酸酐法是将 *N*-[(*S*)-1-乙氧羰基丁基]-(*S*)-丙氨酸(化合物9)先与光气反应, 形成1,3-氧氮杂环戊烷类似结构(化合物10), 再与(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-2-羧基全氢吡啶(化合物11)缩合, 制得化合物1^[8]。合成路线见图3。

tion for the determination of triazine herbicides in water samples by microemulsion electrokinetic chromatography [J]. *Electrophoresis*, 2012, 33(14): 2176.

[31] Yu L, Ye H, Zheng L, et al. Determination of the epimerization rate constant of amygdalin by microemulsion electrokinetic chromatography [J]. *Electrophoresis*, 2011, 32(2): 218.

[32] 陈新, 田志壮, 刘瑛, 等. 离子液体作为添加剂的反向微乳毛细管电动色谱分析化妆品中的糖皮质激素[J]. 分析测试学报, 2011, 30(2): 203.

[33] 林乐明, 张军. 药物分析中的定量薄层色谱法[EB/OL]. (1995-04) [2012-12-30]. <http://www.libseek.com/cacp-A-338756-2.html>.

[34] 罗由萍, 邓鹏飞. 薄层色谱及其在药用植物研究中的应用[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(6): 3309.

[35] 房德敏, 高颖, 严震, 等. 微乳薄层色谱在中药成分分析中的应用[J]. 中草药, 2011, 42(9): 1852.

[36] 孙悦, 张茜, 毕静文, 等. 微乳薄层色谱用于糖分离的研究[J]. 化学分析计量, 2010, 19(1): 74.

[37] 张煜, 于树宏, 李倩, 等. 微乳薄层色谱法鉴别虎杖中白藜芦醇和虎杖苷的顺、反异构体[J]. 中成药, 2010, 32(4): 632.

[38] 郭浩杰. 两种中药黄酮类成分的微乳薄层色谱鉴别[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(1): 51.

[39] 刘连芬, 钱关泽. 朝天罐总黄酮的提取及微乳液薄层分析[J]. 江苏农业科学, 2010, 39(1): 282.

[40] 郎轶咏, 王强, 梅丽娜, 等. 玫瑰胶囊的微乳薄层鉴别及吸湿特性研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 452.

[41] 高颖, 房德敏, 王巨存, 等. 苏氏接骨胶囊中骨碎补和菟丝子的质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 24(4): 333.

[42] 郎轶咏, 王强, 朱晓红, 等. 微乳薄层色谱分离鉴别百叶消炎洗剂主要成分[J]. 中成药, 2010, 32(11): 1996.

(收稿日期: 2012-12-28 修回日期: 2013-02-27)

* 主管药师。研究方向: 药物合成。电话: 0571-86826127。E-mail: xxm1978ly@126.com

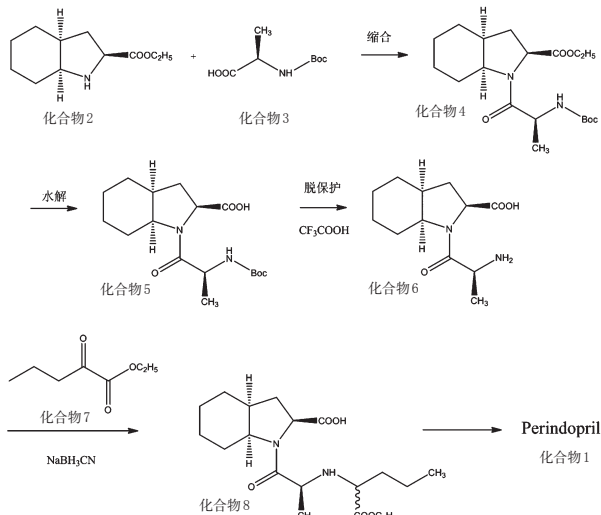


图2 非对映异构体法合成培哌普利的路线图

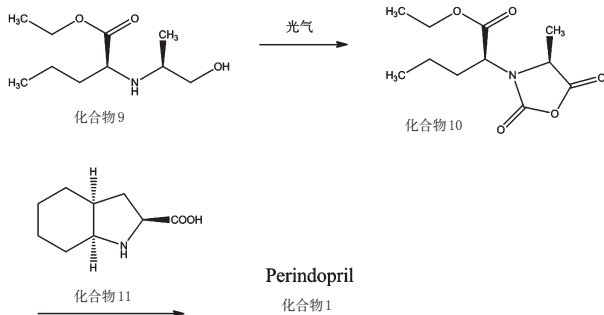


图3 内酸酐法合成培哌普利的路线图

此路线在反应过程中形成了内酸酐,故称为内酸酐法。反应过程使用了巨毒的光气作为反应试剂,不适合工业化生产。类似的工艺是将化合物9先与*N*-亚硫酰氨基杂环化合物(杂环为咪唑、苯并咪唑或四唑)反应,形成1个氧硫杂杂环戊烷结构,再与化合物11缩合,制得化合物1^[9]。

1.3 活性酯法合成化合物1

活性酯法是将乙酯或苄酯保护的羧基化合物(化合物12),与*N*-[(*S*)-1-乙氧羰基]-(*S*)-丙氨酸(化合物15)反应,经缩合、催化氢化、脱保护,得到化合物1^[10-12]。化合物15由L-正缬氨酸乙酯(化合物13)和丙酮酸(化合物14)缩合、还原C=N双键的反应产物不对称催化氢化生成。合成路线见图4。

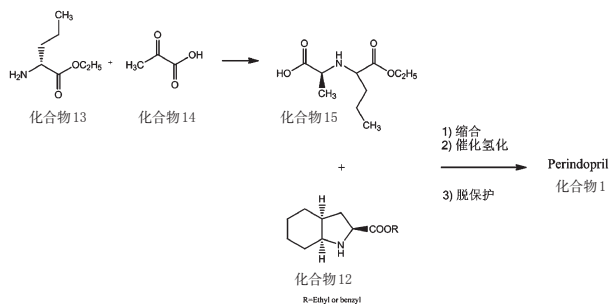


图4 活性酯法合成培哌普利的路线图

1.4 酰氯法合成化合物1

酰氯法是化合物9与氯甲酸乙酯(化合物16)反应,保护氨基得化合物17,然后和氯化亚砷反应生成化合物18,再与化合物11缩合,制得化合物1^[13]。合成路线见图5。

基得化合物17,然后和氯化亚砷反应生成化合物18,再与化合物11缩合,制得化合物1^[13]。合成路线见图5。

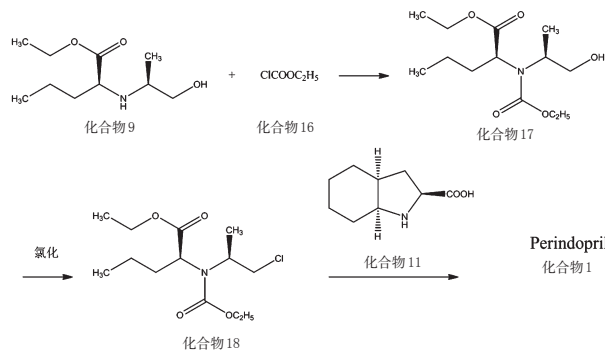


图5 酰氯法合成培哌普利的路线图

另有文献^[14-15]报道,采用酰氯法及(2*S*)-2,3,4,5,6,7-六氟吡啶为原料制备化合物1,基本原理都与酰氯法相同。

综上所述,非对映异构体法得到的是混合物,没有找到合适的拆分试剂;内酸酐法所用试剂光气剧毒;而活性酯法和酰氯法较为合适,这两种方法的关键中间体都是化合物9和化合物11,合成原理相似,是化合物1主要的工业生产合成方法。

2 化合物1关键中间体的合成

由上述可知,化合物9和化合物11是合成化合物1的两个最关键中间体。

2.1 化合物9的合成

关键中间体化合物9可以通过化合物13与化合物14缩合后还原C=N双键和C=O双键得到,而化合物13可由L-正缬氨酸(化合物23)酯化后得到,所以化合物9的合成可转化为化合物23的合成。化合物23是一个结构相对简单的直链 α -氨基酸,相关的合成文献报道尚不多见,归纳起来,可分为拆分法和合成法,这两种方法又都包含化学方法和生物方法,文献报道中以生物方法居多,在此不加详述。其中,陈新志等^[16]发明了以正戊酸(化合物19)为原料,经正戊酰氯(化合物20)、 α -溴代正戊酰氯(化合物21)、 α -氨基戊酰胺(化合物22)等中间体,最终拆分水解得到化合物23的方法,合成路线见图6。

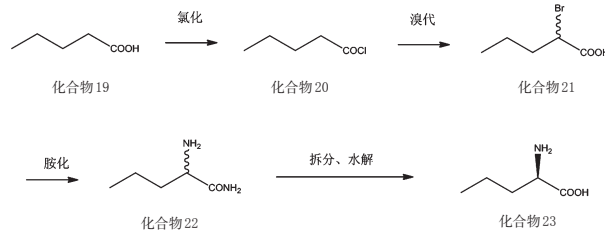


图6 L-正缬氨酸的合成路线图

2.2 化合物11的合成

化合物11的合成方法主要有:以1,3-丁二烯经D-A反应、催化加氢、氨解、霍夫曼降解、氰甲基化、氨基保护、环合、水解、拆分得到;以(*S*)-二氢吡啶-2-羧酸为原料,经酯化、催化加氢、水解反应得到;以(*S*)-二氢吡啶-2-羧酸为原料,经催化加氢得到^[17];以己二内酸酐为原料,经开环、脱保护、两步分子内缩合、催化加氢得到^[18]。也有文献^[19-21]提出了以价廉的L-苯丙氨酸(化合物24)为手性源,通过磺化生成化合物25、卤代生成化合物26、水解生成化合物27和环合生成化合物28等步骤,

定向合成(S)-二氢吲哚-2-羧酸(化合物28),再还原得到化合物11。本工艺成本低廉,合成路线见图7。

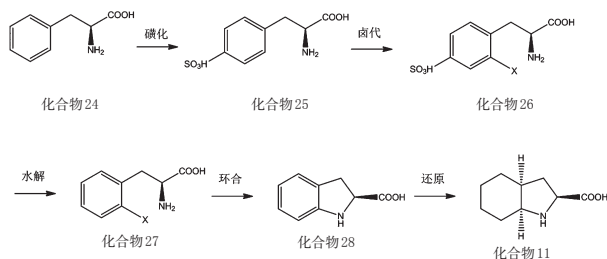


图7 (2S,3aS,7aS)-2-羧基全氢吲哚的合成路线图

3 小结

化合物1作为一种ACE抑制剂,广泛应用于高血压的治疗,因此,研究化合物1的合成方法有重要意义。本文综述了国内外培哚普利合成的文献报道,分析了各种工艺路线的优点,认为化合物9和化合物11是合成化合物1的两个最关键中间体,并在此基础上对这两种中间体的合成工艺进行了简单的探索。

参考文献

[1] Andre V, Cunha-silva L, Duarte MT, et al. First crystal structures of the antihypertensive drug perindopril erbumine: a novel hydrated form and polymorphs α and β [J]. *Crystal Growth & Design*, 2011, 11(9): 3 703.

[2] Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(1): 101.

[3] Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2005, 3(1): 15.

[4] Ionescu DD, PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5-10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study[J]. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(12): 767.

[5] Louis WJ. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril, cilazapril and enalapril[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1992, 19(suppl 19): 55.

[6] Vincent M, Remond G. *Substituted iminodiacids, their preparation and pharmaceutical compositions containing them*: US, 4508729[P]. 1985-04-02.

[7] Mezei T, Porcs M. *Method for synthesis of (2S, 3aS, 7aS)-1-(S)-alanyl-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid derivatives and use in the synthesis of perindopril*: EP, 1256590[P]. 2002-11-13.

[8] Cid P. *A process for the preparation of perindopril, its analogous compounds and salts thereof using 2, 5-di-oxo-oxazolidine intermediate compounds*: EP, 1279665 [P]. 2003-01-29.

[9] Serra M, Palomo C. *N-Sulfoxy anhydrides, a process for the preparation thereof and its use for the preparation of bioactive substances having ace inhibitory action*: WO, 9633984[P]. 1996-10-31.

[10] Vincent M, Baliard J. *Process for the synthesis of alpha n alkylated amino acids and esters thereof, application to the synthesis of carboxyalkyl dipeptides*: US, 4902817 [P]. 1990-02-20.

[11] Vincent M, Baliard J. *Process for the industrial synthesis of perindopril*: US, 4914214[P]. 1990-04-03.

[12] Vincent M, Remond G. *Derivatives of isoindolecarboxylic acids, their preparation and pharmaceutical compositions thereof*: EP, 0129461[P]. 1984-12-27.

[13] Simig G, Mezel T, Porces MM, et al. *Process for the preparation of high purity perindopril and intermediates useful in the synthesis*: EP, 1333026[P]. 2002-01-30.

[14] Dubuffet T, Lecouve JP. *Method for synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts*: EP, 1367061 [P]. 2003-12-03.

[15] Dubuffet T, Lecouve JP. *Method for synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts*: EP, 1371659[P]. 2003-12-17.

[16] 陈新志, 钱超. 一种L-正缬氨酸的合成方法: 中国, 200610154622.5[P]. 2010-05-01.

[17] Michel V, Georges R, Michel L. *Substituted iminoacid derivatives process for preparing them and their use as enzyme inhibitors*: US, 4404206[P]. 1983-09-13.

[18] Dubuffer T, Lecourve JP. *New process of the synthesis of (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid and its ester, as application in synthese perindopril*: EP, 1323729 [P]. 2003-03-12.

[19] 陈新志, 钱超. 一种S-(-)-吲哚啉-2-羧酸的合成方法: 中国, 200510049887.4[P]. 2008-06-01.

[20] 刘金强, 钱超, 张涛, 等. L-4-硝基苯丙氨酸的合成研究[J]. *高校化学工程学报*, 2009, 23(6): 1 007.

[21] 钱超, 张家森, 刘建青, 等. S-(-)-2-羧基吲哚啉的制备研究[J]. *高校化学工程学报*, 2006, 20(3): 422.

(收稿日期: 2013-03-07 修回日期: 2013-04-28)