

药物合成路线图解

326-327

雷米普利合成路线图解

GRAPHICAL SYNTHETIC ROUTES OF RAMIPRIL

渠英武* 陈 静

(武汉化工学院, 武汉 430074)

CHEN Ying-Wu*, CHEN Jing

(Wuhan College of Chemical Technology, Wuhan 430074)

雷米普利(ramipril, **1**), 化学名为[2S-[1[R*(R*)], 2 α , 3 α β , 6 α β]-1-[2-[[1-(乙氧羰基)-3-苯丙基]氨基]-1-氧代丙基]八氢环戊并[b]吡咯-2-羧酸, 由德国 Hoechst 公司开发, 1989 年在法国首次上市。**1** 是一种长效、强效血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI), 适用于中度和重度原发性高血压以及中度和恶性充血性心力衰竭病人, 对于伴有肾损害或糖尿病的高血压患者亦较适宜。本品具有起效快、持续时间长、组织特异性高及耐受性好、毒副作用低等特点^[1]。**1** 的合成方法, 国外报道较多, 归纳起来, 主要是制备中间体(S,S,S)-2-氮杂双环[3.3.0]辛烷-3-羧酸苄酯盐酸盐(**12**)和 N-[1(S)]-乙氧羰基-3-苯丙基]-L-丙氨酸(**25**), 然后将它们缩合, 即可得到**1**。现对其合成以起始原料划分, 归纳如下。

1 12 的制备

1.1 以 L-胱氨酸(**2**)为原料, 用甲醇酯化后和氯气作用, 得 3-氯-L-丙氨酸甲酯盐酸盐(**4**), 再用硫代乙酸将其酰化, 得 N-乙酰-3-氯-L-丙氨酸甲酯(**5**)^[2]。

另将四氢吡咯(**6**)和环戊酮在苯存在下回流, 制得 N-环戊烯基四氢吡咯(**7**)^[3], **7** 再和 **5** 进行烯胺反应, 得到 2-乙酰氨基-3-(2-氧代环戊基)丙酸甲酯(**8**), 经酸性水解得亚胺盐酸盐(**9**), 催化氢化得顺-2-氮杂双环[3.3.0]辛烷-3-羧酸盐盐酸盐(**10**), 用苄醇酯化后, 再用 N-苄氧羰基-L-苯丙氨酸拆分, 得 **12**^[4,5]。

1.2 以环戊酮(**13**)为原料, 经氯甲基化得 **14**, 再水解得 2-羟甲基环戊酮(**15**)^[6]。将其和 N-苄基甘氨酸缩合得亚胺 **16**, 再氢化还原得 (R,S)-顺-2-氮杂双环[3.3.0]辛烷-3-羧酸(**17**), 用 (S)-1-(1-萘基)乙胺作拆分剂, 分离出 S-异构体, 并将其转化为酰氯(**18**), 进而用苄醇酯化也得 **12**^[7]。

2 25 的制备

2.1 以顺丁烯二酸酐(**19**)和苯作用, 得 β -苯甲酰丙烯酸(**20**)^[8]。用乙醇酯化得 β -苯甲酰丙烯酸乙酯(**21**)^[9]。

另以 L-丙氨酸(**22**)为原料, 用苄醇酯化得 L-丙氨酸苄酯(**23**)^[10], 将其和 **21** 进行麦克尔加成后, 再用乙醇进行非对映体选择结晶得 (S,S)-N-(1-乙氧羰基-3-氧代-3-苯丙基)-丙氨酸苄酯(**24**), 然后氢化还原同时氢解脱苄基得 **25**^[5]。

2.2 以丁二酸酐(**26**)和苯作用, 再经还原得 4-苯丁酸(**28**)^[11]。**28** 经 α -溴代, 并用乙醇酯化得 2-溴-4-苯丁酸乙酯(**30**)。将其和 L-丙氨酸作用后, 用乙醇进行非对映体选择结晶, 得 **25**^[7]。

3 雷米普利(**1**)的合成

将 **12** 和 **25** 在二环己基碳二亚胺(DCC)存在下缩合^[7], 或在甲基乙基次磷酸酐的二氯甲烷溶液中缩合, 得 2-[N-[(S)-1-乙氧羰基-3-苯丙基]-L-丙氨酸]-(1S,3S,5S)-2-氮杂双环[3.3.0]辛烷-3-羧酸苄酯(**32**), 再经氢化脱苄基得到 **1**^[5]。

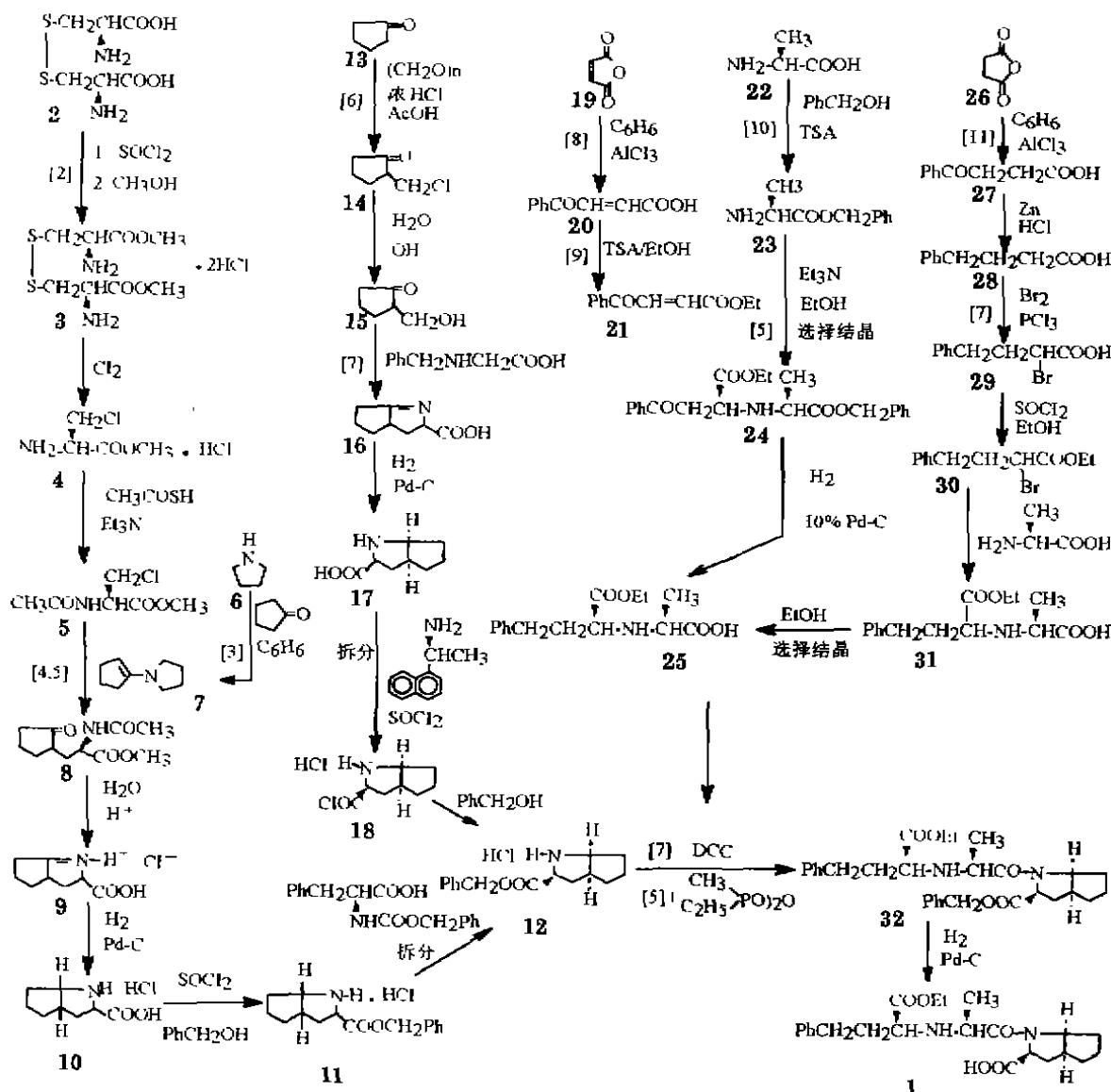


图1 雷米普利合成路线图解

本图解的文献查到 CA 1996 年第 125 卷为止。

参考文献

- 曹可芬. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册, 1991, 12 (3): 179
- Bennetton L. *Can J Chem*, 1968, 46: 1549
- 万木庄次郎, 沼田光雄, 伏见富吉. *药学杂志*, 1960, 80: 1170
- Teetz V, Geiger R, Gaull H. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25(40): 4479
- Teetz V, Geiger R, Henning R *et al.* *Arzneim-Forsch*, 1984, 34(11): 1399
- 高桥西藏, 加藤旭, 松冈晋. *药学杂志*, 1959, 79: 1087
- Span 1986; 549251 (CA 1987; 107: 59483r)
- 霍林·EC 主编. 南京大学化学系有机化学教研室编译. 有机合成, 第三卷, 北京: 科学出版社, 1981: 67
- 齐英, 文重. *北京大学学报(自然科学版)*, 1988, 24(4): 419
- Izumiya N, Makisum S. *日本化学杂志*, 1957; 78: 662) CA 1959; 53: 5149a
- 樊能延编著. 有机合成事典. 北京: 北京理工大学出版社, 1992: 511, 726

[1997年12月9日收稿, 1999年4月4日修回]