



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57060

(13) C2

(51) 7 C07D409/06,233/66

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕПРОСАРТАНУ (ВАРІАНТИ) ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 99084525

(22) 13 02 1998

(24) 16 06 2003

(86) PCT/US98/02411, 13 02 1998

(31) 60/038,196

(32) 14 02 1997

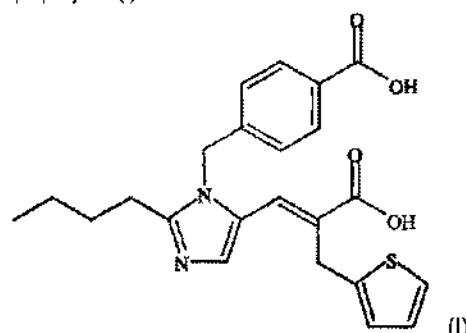
(33) US

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р

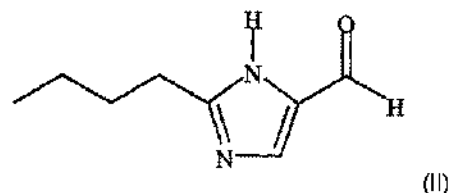
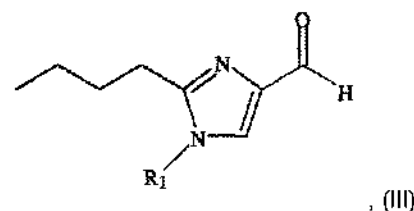
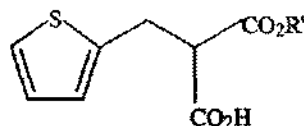
(72) Мацуока Річард, US, Ліу Пенг, CN

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН, US

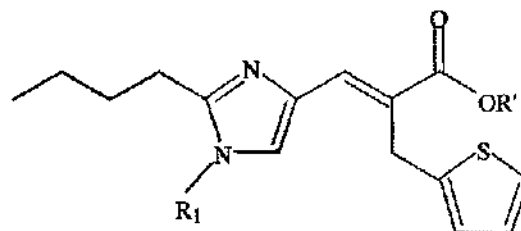
(56) US 5185351 A, 09 02 1993

(57) 1 Спосіб одержання епросартану, сполуки
формули (I)або її фармацевтично прийнятної солі,
який включає стадії

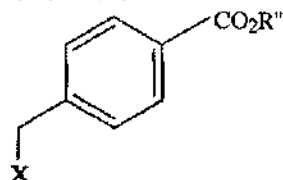
(i) обробки сполуки формули (II)

основною з наступною реакцією з ділянкоселектив-
ним азотозахисним реагентом,
(ii) реагування сполуки формули (III)де R₁ є азотозахисна група, яка складається або
(1) з етиленового містка, що сполучає азот з елек-
тронакцепторною групою, такою як ефірна
(COOR^{''}, де R^{''} = C₁₋₄алкіл), кислотна, карбонільна,
нітрильна, сульфонова або сульфоксидна група,
або (2) з метиленового містка, що сполучає азот з
півалатною, 2-(триметилсиліл)етокси-, метокси-,
трет-бутоксид- або бензилоксигрупою, із сполукою
формули (IV)

(IV)

де R['] є C₁₋₄алкіл, в присутності каталізатора, і
(iii) реагування сполуки формули (V)

(V)

де R['] і R₁ такі ж, як зазначено вище, із сполукою
формули (VI)

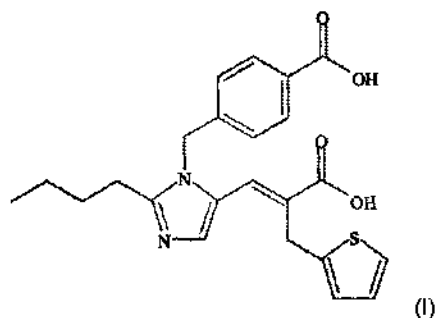
(VI)

де R^{'''} є C₁₋₄алкіл і X є галоген або OR^{*}, де R^{*} є
CH₃SO₂- або p-CH₃C₆H₄SO₂-, при підвищених тем-
пературах,і після цього гідролізування R['] і R^{'''} ефірних груп та
видалення N-3 захисної групи, і необов'язкове
утворення фармацевтично прийнятної солі2 Спосіб за п. 1 одержання епросартану, сполуки
формули (I)

(13) C2

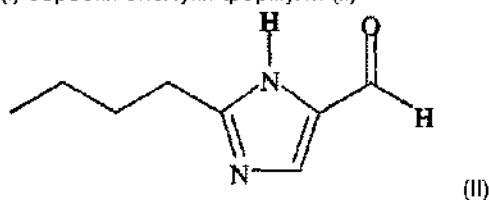
(11) 57060

(19) UA



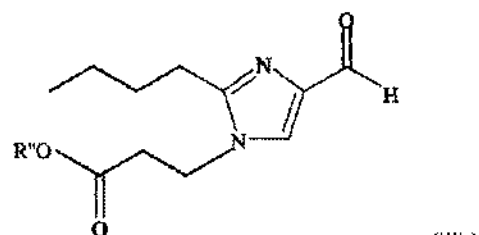
або її фармацевтично прийнятної солі,
який включає стадії

(i) обробки сполуки формули (II)

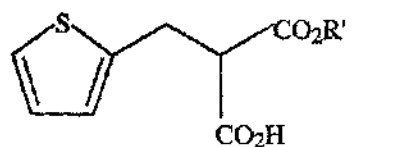


основною з наступною реакцією з C₁₄ алкілєфірною
похідною акрилової кислоти,

(ii) реагування сполуки формули (IIIb)

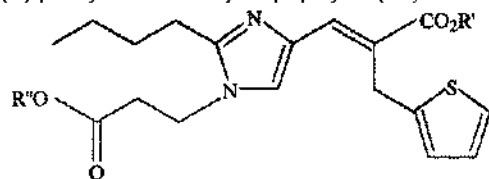


де R'' є C₁₄ алкіл, із сполукою формули (IV)

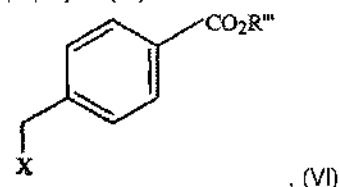


де R' є C₁₄ алкіл, в присутності каталізатора, і

(iii) реагування сполуки формули (Vb)



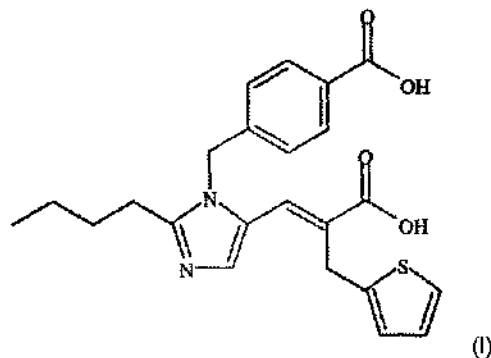
де R' і R'' такі ж, як визначено вище, із сполукою
формули (VI)



де R''' є C₁₄ алкіл і X є галоген, при підвищених
температурах,

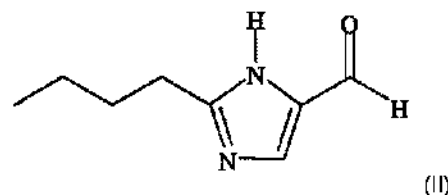
і після цього гідролізування ефірних груп та видалення N-3 захисної групи, і необов'язкове
утворення фармацевтично прийнятної солі

3 Спосіб за п. 1 одержання епросартану, сполуки
формули (I)



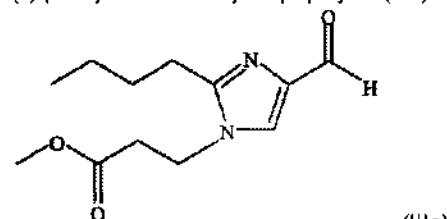
або її фармацевтично прийнятної солі,
який включає стадії

(i) обробки сполуки формули (II)

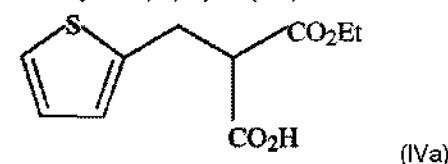


1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-еном із наступною
реакцією з метилакрилатом,

(ii) реагування сполуки формули (IIIa)

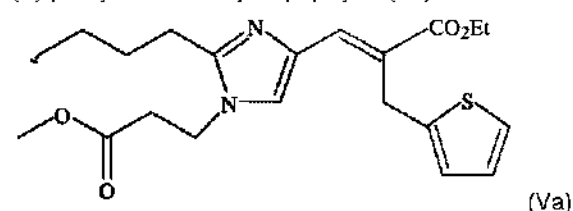


із сполукою формули (IVa)

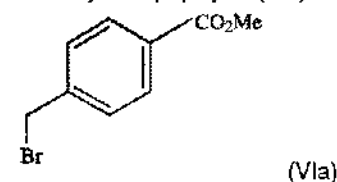


в присутності піперидину, і

(iii) реагування сполуки формули (Va)



із сполукою формули (VIa)



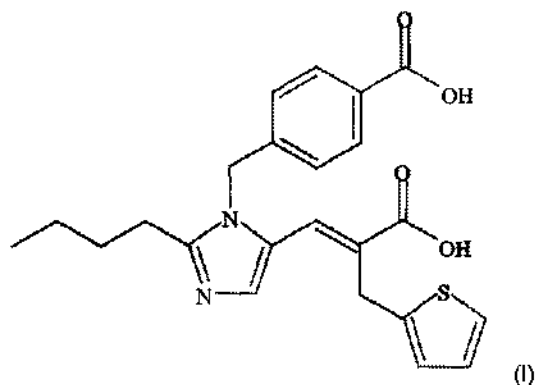
при підвищених температурах,

і після цього гідролізування ефірних груп та видалення N-3 захисної групи,

і необов'язкове утворення фармацевтично прийнятної солі

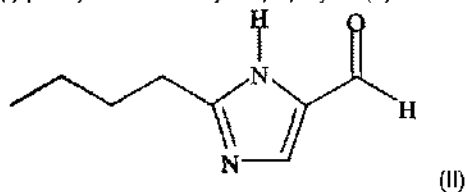
4 Спосіб одержання епросартану, сполуки
формули (I)

5

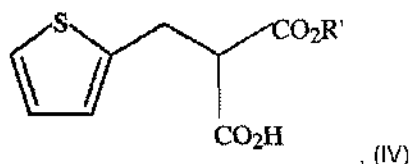


або її фармацевтично прийнятної солі, який включає стадії

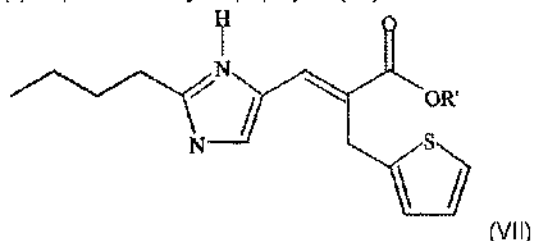
(i) реагування сполуки формули (II)



із сполукою формули (IV)

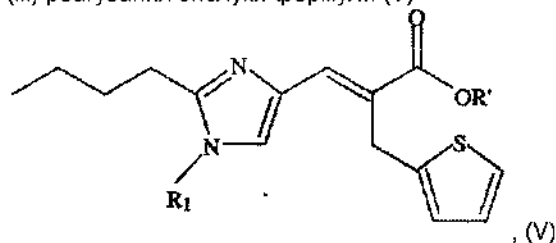


де R' є C₁₋₄алкіл, в присутності каталізатора, (ii) обробки сполуки формули (VII)



основною з наступною реакцією з ділянкоселективним азотозахисним реагентом, і

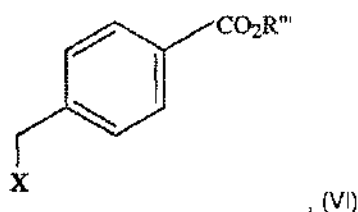
(iii) реагування сполуки формули (V)



де R' такий, як визначено вище, і R₁ є азотозахисна група, яка складається або (1) з етиленового містка, що сполучає азот з електроноакцепторною групою, такою як ефірна (COOR''), де R'' = C₁₋₄алкіл), кислотна, карбонільна, нітрильна, сульфоновна або сульфоксидна, або (2) з метиленового містка, що сполучає азот з півалатною, 2-(триметилсипіл)етокси-, метокси-, трет-бутоксидною або бензилоксигрупою, із сполукою формули (VI)

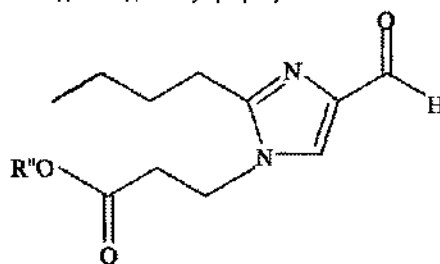
57060

6



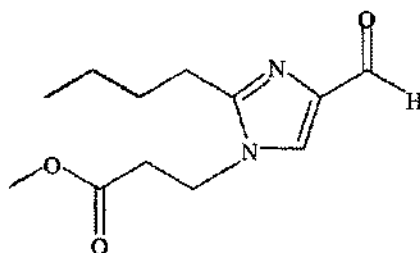
де R'' є C₁₋₄алкіл і X є галоген або OR*, де R* є CH₃SO₂ - або p-CH₃C₆H₄SO₂-, при підвищених температурах, і після цього гідролізування R' і R'' ефірних груп та видалення N-3 захисної групи, і необов'язкове утворення фармацевтично прийнятної солі

5 Похідні імідазолу формули

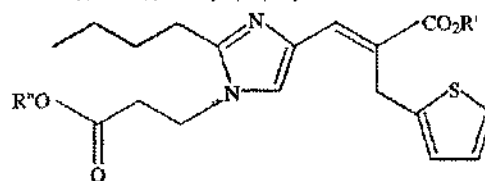


де R'' є C₁₋₄алкіл, які є проміжними сполуками для одержання сполуки формули (I)

6 Сполука за п 5, яка є

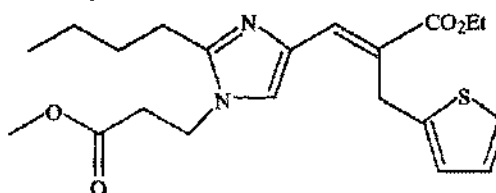


7 Похідні імідазолу формули

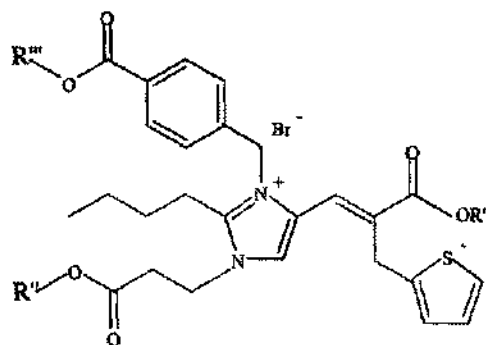


де R' і R'' незалежно є C₁₋₄алкілами, які є проміжними сполуками для одержання сполуки формули (I)

8 Сполука за п 7, яка є

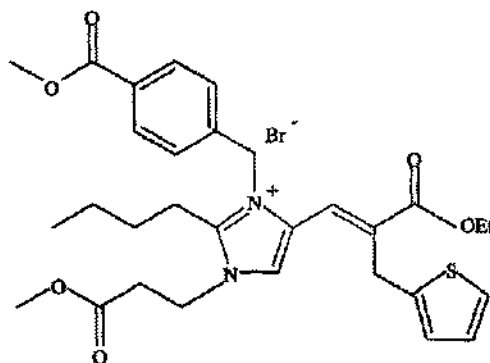


9 Похідні імідазолу формули



де R' та R'' незалежно є C₁₄ алкілами, які є проміжними сполуками для одержання сполуки формули (I)

10 Сполука за п. 9, яка є

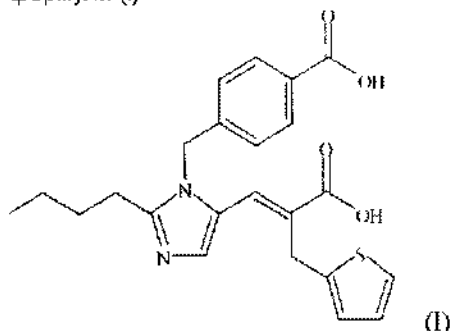


Даний винахід стосується способу одержання епросартану. Ця сполука описана в патенті США №5185351, як антагоніст рецептору ангіотензину II, який корисний при лікуванні гіпертонії, застійної серцевої недостатності та ниркової недостатності.

Патент США №5185351 описує процес одержання імідазольних сполук, а саме одержання епросартану. Хоча процеси виробництва імідазолів, описані в цьому патенті, були заявлені в ньому, існувала необхідність вдосконалити ці процеси для одержання сполук, таких як епросартан, в комерційному масштабі.

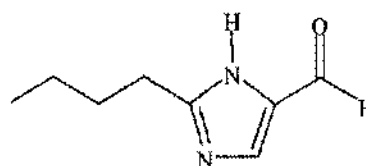
Нині було виявлено, що епросартан може бути одержаний в три стадії. Ці стадії такі: (Стадія 1) ділянкоселективний захист 2-п-бутил-4-формілїмідазолу, (Стадія 2) реакція між продуктом Стадії 1 і моно-C₁₄ алкільним ефіром (2-тієнілметил)-пропандіолової кислоти, і (Стадія 3) утворення четвертинної солі з наступною обробкою основою і підкислюванням. Ефективність цієї послідовності синтезу, якості та вихід епросартану особливо важливі при виготовленні вказаного продукту у великому масштабі для терапевтичного використання.

Даний винахід розкриває спосіб одержання епросартану, який являє собою (E)-α-[[2-бутил-1-[(4-карбоксифеніл)метил]-1H-імідазол-5-іл]метил]-2-тієнпропанову кислоту, сполуку формули (I).



або її фармацевтично прийнятну сіль, який включає стадії

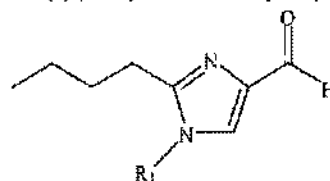
(i) обробки сполуки формули (II)



(II)

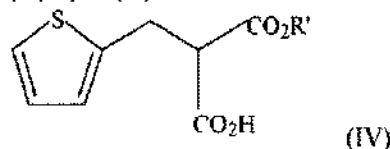
основою з наступною реакцією з ділянкоселективним азотозахисним реагентом, таким як C₁₄ алкілєфірна похідна акрилової кислоти,

(ii) реагування сполуки формули (III)



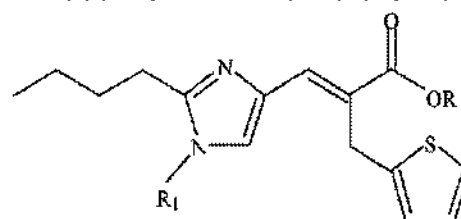
(III),

де R₁ є азотозахисна група, яка складається або (1) з етиленового містку, то сполучає азот з електронівідтягуючою групою, такою як ефірна (COOR'), де R' = C₁₄ алкіл, кислотна, карбонільна, нітрильна, сульфенова або сульфокидна групи або (2) з метиленового містку, що сполучає азот з півалатною 2-(триметилсиліл)етокси-, метокси-, трет-бутоксид- або бензилоксигрупою, із сполукою формули (IV).



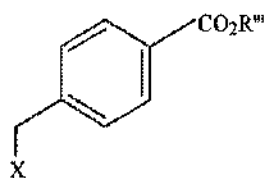
(IV)

де R' є C₁₄ алкіл, в присутності катализатора, і (iii) реагування сполуки формули (V)



(V)

де R' і R_1 такі ж, як зазначено вище, із сполукою формули (VI)



(VI)

де R''' є C_{1-4} алкіл і X є галоген або OR^* , де R^* є CH_3SO_2- або $p-CH_3C_6H_4SO_2-$, при підвищених температурах,

і після цього видалення N-3 захисної групи та гідролізування R' і R''' ефірних груп та необов'язкове формування фармацевтичне прийнятною солі.

Кислотно-адитивні солі формули (I) утворюють з відповідними неорганічними чи органічними кислотами методами, відомими в цій області техніки. Показаними прикладами придатних кислот є малеїнова, фумарова, оцтова, бурштинова, соляна, бромистоводнева, сірчана, фосфорна або метансульфонова. Переважною фармацевтичне прийнятною кислотно-адитивною сіллю сполуки фор-

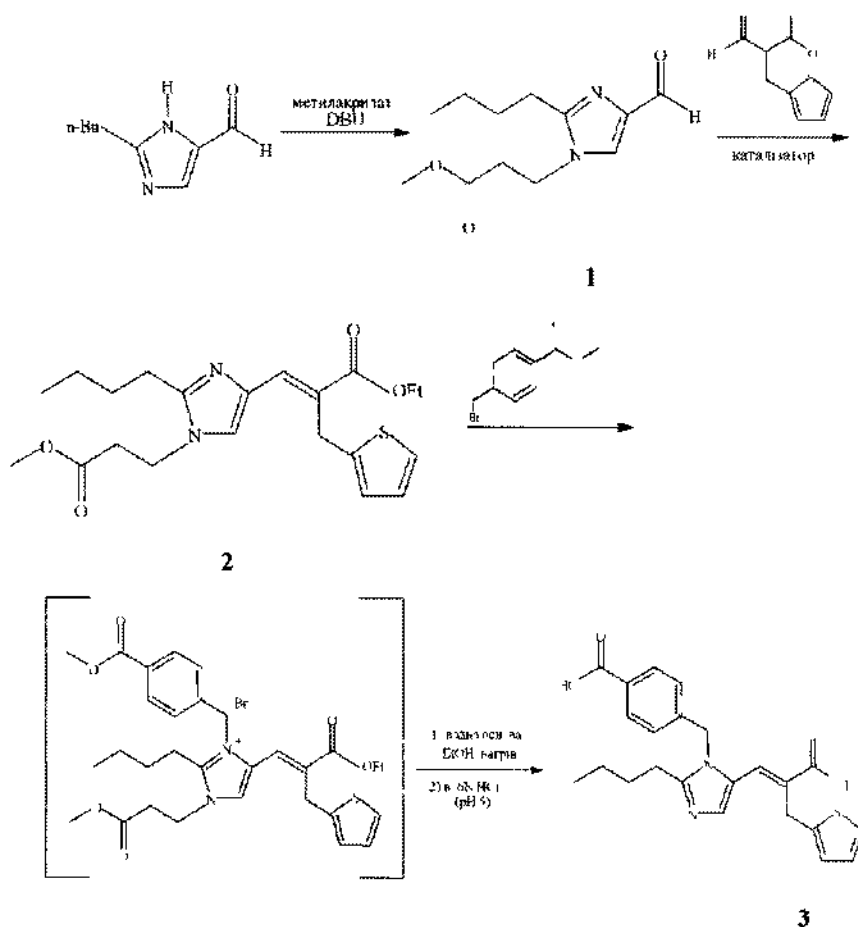
мули (I) є метансульфонова кислотно-адитивна сіль.

Основно-адитивні солі формули (I) утворюються з відповідними неорганічними чи органічними основами методами, відомими в цій області техніки. Катіонні солі одержують шляхом обробки батьківської сполуки надлишком лужного реагенту, такого як гідроксид, карбонат або алколят, що містить відповідний катіон, або відповідним органічним аміном. Показаними прикладами катіонів є Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} і NH_4^+ .

Тут під C_{1-4} алкіл розуміємо алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, розгалужену або не розгалужену. C_{1-4} алкіл включає метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил і t-бутил. Переважною R' C_{1-4} алкільною групою є етил, переважною R''' C_{1-4} алкільною групою є етил або метил, і переважною R''' C_{1-4} алкільною групою є етил або метил.

Схема I, що наведена нижче, об'єднує ці три стадії нового шляху синтезу, придатного для одержання епросартану.

СХЕМА I



Відповідно до Схеми I 2-n-бутил-4-формілімідазол обробляють основою такою як 1,8-діазабіцикло [5.4.0] ундек-7-ен (DBU) або 1,1,3,3-тетраметилгуанідин, з наступною реакцією

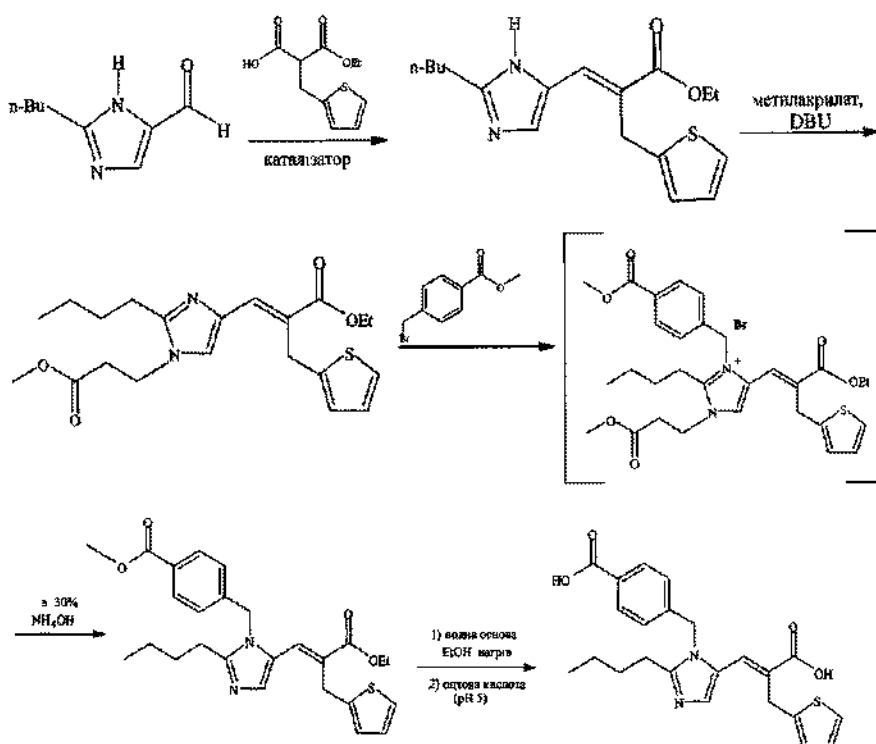
з ділянкоселективним азотозахисним реагентом, таким як метилакрилат, етилакрилат, ацетилбромід, хлорометилпівалат (POM-Cl) або ді-трет-бутилдикарбонат, для утворення похідної на най-

менше утрудненому атомі азоту імідазольного кільця. Цю реакцію можна проводити в етилацетаті, ацетонітрилі, толуолі, DMF, THF, або 1-метил-2-пірролідиноні (NMP). Переважно, цю реакцію проводять з використанням DBU і метилакрилату або етилацетату в етилацетаті при 50-60°C. Типово, що сполука, яка позначена в схемі 1-1, потім реагує із моноетиловим ефіром (2-тієнілметил)-пропандіової кислоти у додатком розчиннику, такому як толуол, ацетонітрил, DMF, THF, NMP або DMSO, в присутності каталізатора, наприклад, в присутності піперидину або пропінат піперидину в надлишку пропаної кислоти при відповідній температурі, такий як температура від близько 70°C до близько 100°C. Цю реакцію, переважно, проводять із застосуванням піперидину в толуолі при температурі перегонки 65-70°C, таку темпера-

туру перегонки досягають шляхом поміщення реакційної суміші під знижений тиск. Четвертинну сіль сполуки, яка зазначена на схемі 1-2, одержують потім при реакції цієї сполуки з бензилгалогенідом, таким як метил-або етил-4-(бромометил)бензоат або бензилмезилат, або тозилат, при підвищених температурах, наприклад, при температурах 100-120°C, переважно при 105-110°C. Для одержання епросартану ефірну групу гідролізують, а N-захисну групу видаляють, застосовуючи, наприклад, основу, таку як водний гідроксид натрію або калію (Схема 1-3). Після цього може бути одержана фармацевтичне прийнятна сіль, як описувалося вище.

З іншого боку, епросартан можна одержати шляхом, який узагальнено на схемі II, нижче.

СХЕМА II



Відповідно до Схеми II, перша та друга стадії, що показані на Схемі I, помінялися місцями. У цій послідовності синтезу 2-п-бутил-4-формілімідазол реагує з моноетиловим ефіром (2-тієнілметил)-пропандіової кислоти в присутності каталізатора, а потім продукт цієї реакції піддається ділянкоселективному N захисту. Для одержання епросартану проводять кватернізацію і обробку основою, як зазначено у Схемі I.

До обсягу даного винаходу входять також нові проміжні продукти, що використовуються для одержання епросартану. Ці проміжні продукти були описані вище.

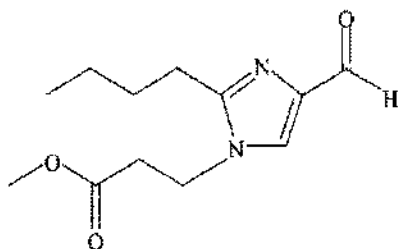
Винахід проілюстровано наступними прикладами. Приклади не мають, а мету обмежити обсяг

даного винаходу, який зазначено вище і який заявлено у формулі, яку наведено нижче.

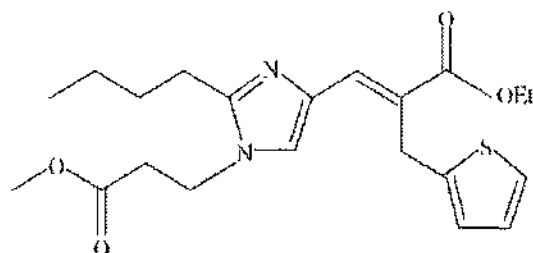
Приклади

Приклад 1

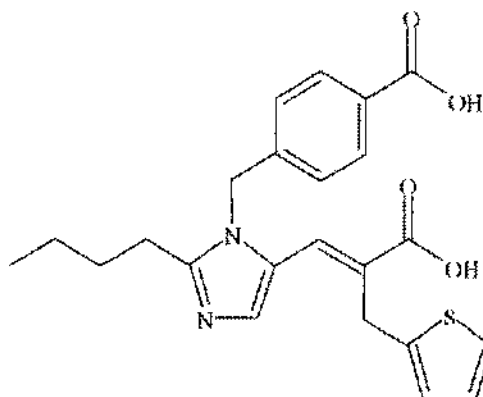
Одержання (E)- α -[2-бутил-1-[(4-карбоксифеніл)метил]-1H-імідазол-5-іл]метиле]-2-тіофенпропанової кислоти (епросартану)



Стадія 1 Одержання
Гетерогенний розчин 2-н-бутил-4-формілімідазолу (155,0кг, 1018моль) в етилацетаті (775,0л) обробляли при кімнатній температурі метилакрилатом (131,5кг, 1527моль), а потім 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-еном (DBU, 7,75кг, 50,9моль). Потім реакційну суміш нагрівали до 50-80°C (при нагріванні суміш стала повністю гомогенною) та перемішували при цій температурі до завершення реакції (приблизно 2 години). Надлишок метилакрилату та етилацетату відганяли під вакуумом, при цьому базову температуру підтримували нижче 60°C. Масло бронзового кольору, що залишилося, яке містить зазначений вище продукт Стадії 1, розбавили толуолом (1033л) і використовували у наступній стадії без подальшого очищення.



Стадія 2 Одержання
Вищезазначений необроблений продукт Стадії 1 обробляли моноетиловим ефіром (2-тієнілметил)-пропандіової кислотою (267,3кг, @ 100%, 1171 моль) і піперидином (21,7кг, 255моль). Утворений розчин нагрівали для здійснення кип'ятіння із зворотним холодильником (65-70°C) при зниженому тиску, воду, що утворювалась в ході реакції, видаляли методом Діна-Старка. Кип'ятіння й зворотним холодильником продовжували до завершення реакції (приблизно 2-3 години). Реакційну суміш охолоджували до 55-60°C і промивали 20%-ним w/w соляним розчином (485,3л) і деміралізованою водою (485,3л) для видалення більшості піперидинового каталізатора. Потім вакуумною дистильацією видаляли толуол, при цьому базову температуру підтримували нижче 60°C. Масло бронзового кольору, що залишилося, яке містить продукт Стадії 2, використовували у наступній стадії без подальшої очистки.



Стадія 3 Одержання

Масло, що залишилося, яке містить необроблений продукт Стадії 2 розбавляли толуолом (583,0л). Утворений розчин обробляли твердим метил-4-(бромометил)бензоатом (291,6кг, @ 100%, 1273моль) і далі перемішували при 70-75°C протягом 30 хвилин для гарантії одержання гомогенного розчину. Толуол відганявся під вакуумом, при цьому температура процесу підтримувалась між 60 і 75°C. Одержане густе масло нагрівали до 95-100°C, доки не буде побачено, що реакція завершилася (приблизно 6-10 годин). Реакційну суміш охолоджували до 75-80°C і розбавляли IMS (етанол, який містить 1% v/v MeOH 1534,0л). Готували водний розчин гідроксиду натрію [203,7кг (5093моль) розчинені у деміралізованій воді (936,0л)] і додавали до етанольного розчину проміжної четвертинної солі. Суміш нагрівали для здійснення кип'ятіння із зворотним холодильником (приблизно 80°C) і кип'ятіння із зворотним холодильником продовжували до завершення гідролізу сполуки, яка зазначена в заголовку (приблизно 2 години). Реакційну суміш охолоджували до 50-60°C і обробляли водним розчином 6N соляної кислоти (приблизно 479,0л, 2874моль) до досягнення pH від 5,1 до 5,3. Одержану суспензію охолоджували до 10-15°C і витримували при цій температурі протягом приблизно 2 годин до завершення осадження. Суспензію фільтрували, а вологий залишок на фільтрі промивали 50% v/v водним IMS (приблизно 520л) і водою (приблизно 1790л) для одержання 344,9кг (оцінювальний вихід 66,9% із трьохстадійного процесу) сполуки, яка зазначена в заголовку, у вигляді вологої твердої речовини безжовтого кольору.

Є зрозумілим, що винахід не обмежується втіленням, яке було проілюстроване вище, і права на проілюстроване втілення і всі модифікації, які входять до обсягу наступної формули, захищені.