



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86947** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 257/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

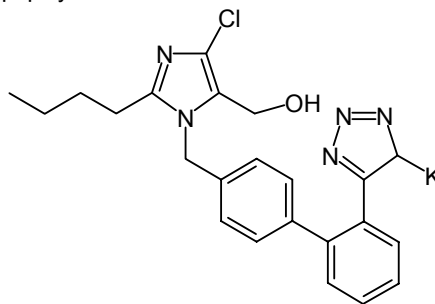
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛОЗАРТРАНУ

1

(21) a200603282
(22) 26.08.2004
(24) 10.06.2009
(86) PCT/CZ2004/000051, 26.08.2004
(31) PV 2003-2319
(32) 27.08.2003
(33) CZ
(31) PV 2004-733
(32) 16.06.2004
(33) CZ
(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.
(72) РАДЛ СТАНІСЛАВ, CZ, СТАХ ЯН, CZ, КЛЕ-
ЦАН ОНДРЕЙ, CZ
(73) ЗЕНТІВА А.С., CZ
(56) EP, 0797121, A2, 24.09.1997
WO, 02094816, A1, 28.11.2002
US, 5559233, A, 24.09.1996
US, 5399578, A, 21.03.1995
US, 5196444, A, 23.03.1993
US, 5281604, A, 25.01.1994
NICHOLAS, J. S. HARMAT ET AL: "4-Diazinyl- and
4-Pyridinylimidazoles: Potent Angiotensin II
Antagonists. A Study of Their Activity and
Computational Characterization" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 15, 1995,
pages 2925-2937
CARINI D J ET AL: "NONPEPTIDE ANGIOTENSIN II
RECEPTOR ANTAGONISTS: THE DISCOVERY OF
A SERIES OF N-
(BIPHENYLYLMETHYL)IMIDAZOLES AS POTENT,
ORALLY ACTIVE ANTIHYPERTENSIVES"
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON,
US, vol. 34, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01),
pages 2525-2547
USIFOH, CYRIL O.: "Anticonvulsant activity of
reaction products of 5,5-diphenylhydantoin with
substituted methylene bromides" ARCH. PHARM.
PHARM. MED. CHEM., vol. 334, no. 11, 2001, pages
366-368
ATTANASI O. A. ET AL.: "Synthesis of
biphenyltetrazole derivatives of 1-aminopyrroles as
angiotensin II antagonists" FARMACO, vol. 54, 1999,
pages 64-76

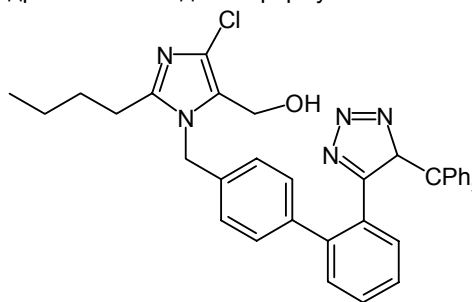
2

(57) 1. Спосіб одержання калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-5-гідроксиметилімідазолу - лозартрану формули III



(III),

який відрізняється тим, що проводять сольволіз сполуки 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-третил-1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-5-гідроксиметилімідазол формули IV



(IV)

в безводному метанолі в нейтральному або слабоосновному середовищі і реакцію з еквівалентом речовини формули M_nB , де М являє собою калій, n приймає значення 1 або 2 і В є CO_3^{2-} або HCO_3^{2-} .

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що сольволіз проводять в слабоосновному середовищі і карбонат кальцію або гідрокарбонат калію додають на початку реакції.

3. Спосіб за пп. 1 або 2, який відрізняється тим, що продукт кристалізують з суміші спирту, переважно ізопропанолу, і антирозчинника, в якому сполука формули (III) є нерозчинною, або використовують інший розчинник, наприклад ацетон.

(13) **C2**

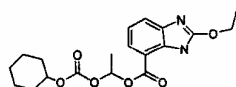
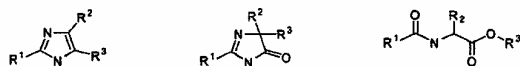
(11) **86947**

(19) **UA**

Цей винахід стосується покращеного способу видалення трифенілметанової (тритильної) захисної групи з 1-трифенілметил-5-(4'-заміщений амінометил-1,1'-біфеніл-2-іл)-1H-тетразолів загальної формули I



в якій R означає наступні групи

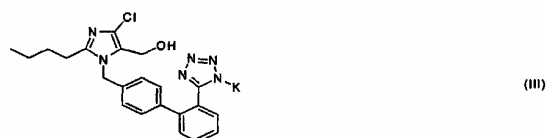


і де R^1 , R^2 і R^3 може бути H, галогеном, нерозгалуженим або розгалуженим C_1 - C_5 алкілом, C_1 - C_5 гідроксиалкілом, C_1 - C_5 алкокси, C_1 - C_5 алкоксиметил або бензилом, або R^2 і R^3 можуть разом утворювати C_5 - C_7 насичене або ненасичене кільце, необов'язково незаміщене або заміщене ароматичне кільце, і способу його застосування для виробництва лікарського засобу для регулювання кров'яного тиску з групи антагоністів ангіотензину II загальної формули II

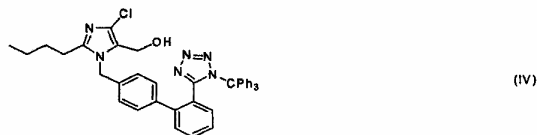


в якій R може мати ті ж самі значення, що і в загальній формулі I, і в якій M є або воднем, або лужним металом.

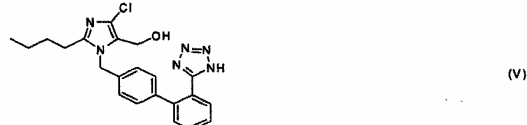
Калієву сіль лозартану формули III



одержують згідно з опублікованими способами (WO 95/17396, EP 253310, US 5,859,258; J. Med. Chem. 1991, 34, 2525; J. Org. Chem. 1994, 59, 6391) за допомогою декількох методик, як використовують тритиллозартан формули IV як головну проміжну сполуку.



Згідно з оригінальними патентами тритиллозартан формули IV був перетворений кислотним гідролізом у 2-бутил-4-хлор-1-[[[2'-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-5-гідроксиметилімідазол, який в подальшому згадується як "лозартанова кислота", формули V

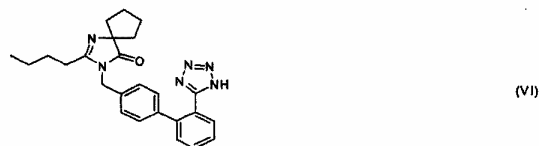


який було виділено і потім перетворено за допомогою гідроксиду калію в калієву сіль лозартану формули III.

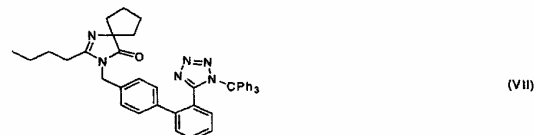
При видаленні тритильної захисної групи зазвичай використовують сильно корозивні кислоти. Необхідність виділення вільної кислоти лозартану та складне виділення надлишку мінеральних кислот з продукту є недоліками цього способу. Вільну кислоту, одержану в такий спосіб, потім перетворюють за допомогою водного гідроксиду калію в калієву сіль, яку потім, відповідно до вищезгаданих патентів, розчиняють в ізопропанолі, і продукт кристалізують після азеотропної перегонки з циклогексаном. Недоліком тут є особливо довготривала азеотропна перегонка.

На основі більш нових патентних заявок (WO 01/61336; WO 02/094816) тритильна захисна група може також бути видалена дією сильно лужного розчину гідроксиду калію в первинних спиртах. Цим способом може бути отримана калієва сіль лозартану формули III, і наступну кристалізацію проводять додаванням розчинника, в якому калієва сіль лозартану є нерозчинною. Однак, в процесі згаданого лужного детритилування сильною основою утворюються деякі незначні домішки, і видалити їх з продукту досить складно.

Однією з найкращих можливостей синтезувати ірбезартан формули VI



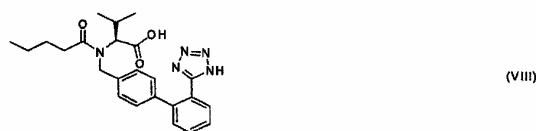
є синтез через тритилірбезартан формули VII



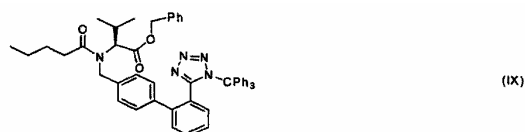
описаний в патенті (US 5,559,233).

Видаленням тритильної захисної групи отримують безпосередньо ірбезартан формули VI. Вищезгаданий патент також використовує детритилування в кислому середовищі, яке має вже обговорювані недоліки.

Головною проміжною сполукою одного з найбільш переважних способів синтезу валзартану формули VIII

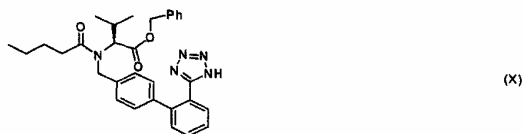


є бензиловий естер тритилвалзартану формули IX



Валзартан формули VIII отримують згідно з опублікованим патентом (US 5,399,578) в такий

спосіб, що бензиловий естер тритилвалзартану формули IX детритилують дією соляної кислоти в діоксані, отримуючи, таким чином, бензиловий естер валзартану формули X



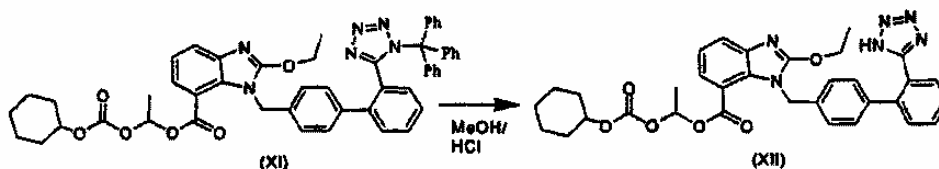
На другій стадії захисну групу бензинового естеру видаляють каталітичним гідруванням і отримують валзартан формули VIII.

Інший спосіб використовують для міченого ізотопами валзартану, де обидві захисні групи видаляють каталітичним гідруванням (I. Labelled. Cpd. Radiopharm. 2000, 43, 1245). Недоліком першого способу є використання корозивної соляної кислоти. При каталітичному гідруванні обох захисних

груп, крім того, застосування каталізатора, що містить паладій, збільшує витрати. В обох випадках трифенілметанол або трифенілметан, які утворюються в процесі реакцій, повинні бути видалені складним екстрагуванням.

Крім вищезгаданих способів детритилування, для подібних речовин зартанового типу описують також детритилування, каталізоване безводними кислотами в безводних спиртах, переважно в метанолі (US 5,763,619). Згідно з інформацією в згаданому патенті перевага такого способу полягає в тому, що не відбувається відщеплення інших здатних до гідролізу функціональних груп.

Кандезартан циклексетил одержують згідно з опублікованими патентами (US патент 5,196,444 і US патент 5,763,619), використовуючи наступний спосіб:



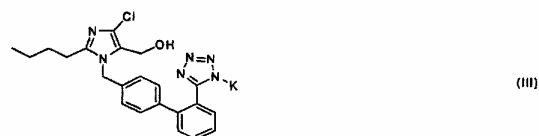
Синтез починають з 1-(циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(N-трифенілметил-1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазо-7-карбоксилату формули XI, який в метанолі за допомогою соляної кислоти перетворюють в кандезартан циклексетил формули XII. Синтез вихідної речовини XI описано в основному патенті (US патент 5,196,444) і сполука в наш час є наявною у продажі. Спосіб детритилування, описаний в основному патенті (US патент 5,196,444), має дуже низький вихід, і продукт повинен бути очищений за допомогою хроматографії. Фірма Takeda компанія покращила цю головну стадію шляхом використання безводного хлористого водню в метанолі (US патент 5,763,619), при цьому частина продуктів розкладання є нижчою, а вихід - вищим.

В патенті US 5,763,619 цей метод не використовують для детритилування жодної проміжної сполуки, придатної для одержання лозартану, ірбезартану або валзартану. Принаймні, у випадку валзартану ймовірно повинна відбуватись часткова переестерифікація і, можливо, часткове відщеплення валерілового залишку. Аналогічно, у випадку ірбезартану можна також очікувати розкриття дигідрімідазолонного кільця. Іншими недоліками вважаються коливання виходів (в прикладах вони коливаються від 42% до 92%), агресивність реакційного середовища та необхідність використання води для видалення надлишків використовуваної кислоти, що частково нівелюють переваги реакції в безводному середовищі. Крім того, у випадку лікарських препаратів, використовуваних у формі солей лужних металів (наприклад, лозартан), необхідно потім перетворювати виділену "кислоту" у відповідну сіль. Приймаючи до уваги той факт, що найкращою використовуваною кислотою є розчин безводного хлористого

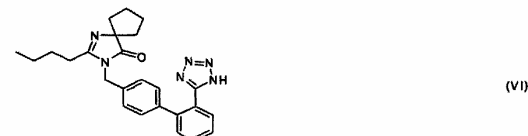
водню в безводному спирті, необхідність одержання безводного розчину використовуваної кислоти у відповідному спирті є також важливим недоліком.

Недоліки вищезгаданих способів включають застосування сильно корозійних кислот, а також необхідність обробляти реакційну суміш складними екстракціями. Таке виробництво є до того ж економічно не вигідним.

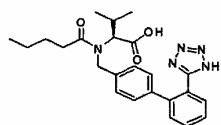
Об'єктом винаходу є покращений спосіб видалення трифенілметанової (тритильної) захисної групи з 1-трифенілметил-5-(4'-заміщений амінометил-1,1'-біфеніл-2-іл)-1H-тетразолів і спосіб його використання для одержання калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-5-гідроксиметилімідазолу (лозартану) формули III



2-бутил-3-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1,3-діазаспіро[4.4]нон-1-ен-4-ону (ірбезартану) формули VI

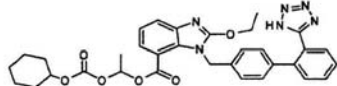


N-(1-оксопентил)-N-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-L-валіну (валзартан) формули VIII



(VIII)

та 1-(циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилату (кандезартан циклексетил) формули XII



(XII)

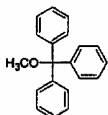
Згадані лікарські препарати, які є терапевтично важливими засобами, використовуваними для регуляції кров'яного тиску, належать до медичної групи так званих антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Цей спосіб заснований на несподіваному відкритті того, що видалення тритильної захисної групи з 1-трифенілметил-5-(4'-заміщений амінометил-1,1'-біфеніл-2-іл)-1H-тетразолів загальної формули I, особливо з тритильних похідних формул IV, VII і IX та XI, може бути здійснене шляхом сольволізу при кип'ятінні зі зворотним холодильником в безводному C¹-C₅ спиртї, переважно в безводному метанолї або в суміші метанолу з розчинником, що змішується з ним, без присутності будь-якого кислотного або основного агентів.

"Лозартанову кислоту" формули V, отриману в такий спосіб з тритиллозартану формули IV, потім перетворюють під дією слабкої основи, наприклад, гідрокарбонату калію або карбонату калію, в калієву сіль лозартану формули III. Перетворення тритиллозартану формули IV в калієву сіль лозартану формули III може також бути здійснене шляхом додавання згаданої слабкої основи на початку реакції.

З тритилірбезартану (VII) способом представленого винаходу безпосередньо утворюється ірбезартан (VI), який є достатньо чистим для того, щоб бути придатним для використання як лікарської речовини після простої кристалізації.

Бензиловий естер тритилвалзартану формули IX перетворюють згідно із способом представленого винаходу в бензиловий естер валзартану формули X, який легко позбавляють надлишку утвореного метилтрифенілового етеру формули XIII



(XIII)

і потім дебензилюють одним з описаних способів до валзартану формули VIII.

Кандезартан циклексетил, утворений описаним детритилюванням, переважно може бути кристалізований з розчинників, в яких він легко розчиняється, або з розчинників, в яких він частково розчинний. Особлива перевага надається кристалізації з їх суміші.

Детритилювання в метанолї, саме без додавання будь-якого каталізатора, відбувається шляхом перемішування відповідної тритильованої проміжної сполуки з метанолом при температурі між 20°C та температурою кипіння метанолу, пе-

реважно при кип'ятінні зі зворотним холодильником, коли реакція завершується в межах декількох годин. Якщо зберігаються абсолютно безводні умови, в процесі реакції утворюється метилтрифенілметиловий етер формули XIII, який, після закінчення реакції, легко видаляється фільтрацією після охолодження метанольного розчину. Замість метанолу можуть також використовуватися інші первинні спирти, наприклад, етанол, але час реакції потім суттєво збільшується. Реакцію можна проводити також в суміші метанолу з іншими розчинниками, наприклад, з іншими спиртами, переважно, з етанолом, галогенованими розчинниками, переважно з дихлорметаном та хлороформом, аліфатичними кетонами, переважно з ацетоном або 2-бутаном, діалкіловими етерами, переважно з діізопропіловим етером та метил третибутиловим етером, та естерами карбонових кислот з аліфатичними спиртами, переважно з метилацетатом, етилацетатом, ізопропілацетатом або етилпропіонатом. В такому випадку, після того, як реакція закінчується, суміш випарюють до сухого залишку, потім розчиняють при високій температурі в метанолї і після охолодження суміші обробляють, як описано вище.

Якщо вихідною тритильованою проміжною сполукою є тритиллозартан формули IV, згаданим способом одержують розчин вільної "лозартанової кислоти" формули V і потім перетворюють в калієву сіль лозартану формули III дією карбонату калію, гідрокарбонату калію або гідроксиду калію. Потім сама кристалізація може бути проведена із суміші спирту, переважно ізопропанолу, та нерозчинника, в якому калієва сіль лозартану формули III є нерозчинною, або з використанням інших розчинників, наприклад, ацетону. При використанні цього способу може бути отриманий надзвичайно чистий продукт, що не містить домішок, які є звичайними для кислотного способу або для способу з використанням гідроксиду калію. Зняття захисту без суттєвого погіршення чистоти неочищеної калієвої солі лозартану формули III також може бути проведено безпосередньо в присутності слабкої основи, переважно карбонату або гідрокарбонату калію, при цьому безпосередньо продуктом є згадана калієва сіль лозартану формули III.

Якщо вихідною тритильованою проміжною сполукою є тритилірбезартан формули VII, згаданим способом одержують розчин ірбезартану формули VI; більшу частину метилтрифенілметилового етеру формули XIII видаляють шляхом концентрування та охолодження розчину. Високочистий ірбезартан може бути отриманий шляхом подальшого очищення кристалізацією з відповідних розчинників, наприклад, етанолу або ізопропанолу.

Якщо вихідною тритильованою проміжною сполукою є бензиловий естер тритилвалзартану формули IX, його, з використанням способу представленого винаходу, перетворюють в бензиловий естер валзартану формули X, який легко позбавляють надлишку утвореного метилтрифенілового етеру формули XIII і потім дебензилюють до валзартану формули VIII, використовуючи один з описаних способів.

Якщо вихідною проміжною сполукою є тритил-кандезартан формули XI, фільтрат, одержаний після відсмоктування метилтрифенілметилового етеру, випаюють до сухого залишку і потому отримують кандезартан цилексетил формули XII кристалізацією з відповідного розчинника. Альтернативно, метилтрифеніловий етер може бути видалений кристалізацією продукту з придатного розчинника, переважно, з циклогексану, або з суміші придатних розчинників. Суміші розчинників, в яких кандезартан цилексетил легко розчиняється, з розчинниками, в яких ця речовина розчиняється тільки частково, вважаються найкращими змішаними розчинниками. Розчинниками, в яких кандезартан цилексетил легко розчиняється і які можуть використовуватися, є C_1 - C_4 спирти, переважно метанол, етанол або 2-пропанол, C_1 - C_2 галогеновані розчинники, переважно дихлорметан і хлороформ, C_1 - C_4 аліфатичні кетони, переважно ацетон або 2-бутанон, діалкілові етери з C_1 - C_4 алкілами, переважно діізопропіловий етер і метил трет-бутиловий етер, та естери C_1 - C_5 карбонових кислот з C_1 - C_4 аліфатичними спиртами, переважно метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат або етилпропіонат. Розчинниками, в яких кандезартан цилексетил розчиняється лише частково і які можуть використовуватися, є циклоалкани, наприклад, циклогексан, C_5 - C_8 аліфатичні вуглеводні, наприклад, пентан, гексан, гептан або ізookтан.

Винахід пояснюється більш детально наступними робочими прикладами. Ці приклади, які ілюструють удосконалення способу згідно з винаходом, є лише ілюстративними за призначенням і ніяким чином не обмежують об'єм винаходу.

Приклади

Приклад 1

2-Бутил-4-хлор-1-[[2'-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-5-гідроксиметил імідазол

Суспензію 10г (0,015моль) 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-1-тритил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-5-гідроксиметилімідазолу (тритиллозартану, IV) в 50мл безводного метанолу кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 7 годин. Розчин потім охолоджували до -10°C і перемішували при цій температурі протягом ночі, осаджені кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом метанолу. Отримували 3,7г (90%) метилтрифенілметилового етеру (XIII). Об'єднані маткові розчини випарювали і кип'ятили з 50мл гексану, суміш охолоджували і нерозчинну частину відсмоктували, перемішували при кімнатній температурі з 50мл циклогексану протягом 10 годин, нерозчинну частину відсмоктували. Отримували 6,2г продукту (98%) з т.пл. $186-188^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР спектри (ДМСО): 0,81 т, J= 7,24, 3H; 1,27 м, 2H; 1,47 м, 2H; 2,47 т, J= 7,57, 2H; 4,35 с, 2H; 5,26 с, 2H; 7,03-7,12 м, 4H; 7,49-7,73 м, 4H.

Приклад 2

Калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, III)

Суспензію 10г (0,015моль) 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-1-тритил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (тритиллозартану, IV) в 100мл безводного метанолу кип'ятили протягом 7 годин. Розчин потім концентрували до 1/5 його

об'єму і осаджений після охолодження метилтрифенілметилового етеру (XIII) відсмоктували та промивали невеликою кількістю охолодженого льодом метанолу. Отримували 3,71г (90%) метилтрифенілметилового етеру (XIII). Фільтрат випарювали і залишок після випарювання розчиняли в 100мл метанолу. Додавали 1,50г KHSO_3 і суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Потім метанол випарювали і після додавання ацетону залишок після випарювання кристалізували. Кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетону. Отримували 5,29г (76,5%) калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-трифенілметилтетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III) т.пл. (ДСК - диференційна сканувальна калориметрія) $229,7^{\circ}\text{C}$ (зміна кристалічної форми) і $274,6^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР спектри (ДМСО): 0,83 т, J=7,27, 3H; 1,26 м, 2H; 1,48 м, 2H; 2,51 т, J=7,53, 2H; 4,34 с, 2H; 5,23 с, 2H; 6,93 д, J=8,36, 2H; 7,13 д, J=8,34, 2H; 7,32-7,39 м, 3H; 7,55 м, 1H.

Приклад 3

Калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, II)

2,10г Кальцінованого карбонату калію (0,0150моль) подавали до суспензії 10г (0,0150моль) 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-1-тритил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (тритиллозартан, IV) в 65мл безводного метанолу, і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотнім холодильником. Суміш після 6 годин кип'ятіння перемішували протягом ночі нагрівання. Наступного дня розчин концентрували до 1/3 його об'єму і після осадження при охолодженні метилтрифенілметилового етеру (XIII) відсмоктували. Фільтрат випарювали, і залишок після випарювання кристалізувався після додавання ацетону. Кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетон. Було отримано 4,98г (72,0%) калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-трифенілметилтетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III). т.пл. (ДСК) $233,9^{\circ}\text{C}$ (зміна кристалічної форми) і $273,5^{\circ}\text{C}$.

Приклад 4

Калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, III)

2,10г Кальцінованого карбонату калію (0,0150моль) додавали до суспензії 10г (0,0150моль) 2-бутил-4-хлор-1-[[24-тритил-1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (тритиллозартан, IV) в 65мл безводного метанолу і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотнім холодильником. Суміш після 5 годин кип'ятіння перемішували протягом ночі. Наступного дня розчин концентрували до 1/3 його об'єму і охолоджували, осаджений метилтрифенілметилового етеру (XIII) відсмоктували. Фільтрат випарювали, залишок після випарювання розчиняли в 30мл ізопропілового спирту і до одержаного розчину додавали 70мл циклогексану. Осаджені кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетону. Одержували 5,50г (79,5%) калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-

[(2'-трифенілметилтетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III). Т.пл. (ДСК) 232,7°C (зміна кристалічної форми) і 272,9°C.

Приклад 5

Калієва сіль бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, III)

1,05г Кальцинованого карбонату калію (0,0075моль) додавали до суспензії 10г (0,015моль) 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (триметиллозартан, IV) в 65мл безводного етанолу і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником на масляній бані. Нагрівання припиняли через 8 годин, і суміш перемішували протягом ночі. Наступного дня розчин концентрували до 1/3 його об'єму і охолоджували, осаджений метилтрифенілметиловий етер (XIII) відсмоктували. Фільтрат випарювали, і залишок після випарювання кристалізувався після додавання ацетону. Кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетону. Було одержано 4,98г (72,0%) калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III). Т.пл. (ДСК) 234,1°C (зміна кристалічної форми) і 275,2°C.

Приклад 6

Калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, III)

1,05г Кальцинованого карбонату калію (0,0075моль) додавали до суспензії 10г (0,015моль) 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (триметиллозартан, IV) в 65мл безводного метанолу і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником на масляній бані. Нагрівання припиняли через 8 годин, і суміш перемішували протягом ночі. Наступного дня розчин концентрували до 1/3 його об'єму і охолоджували, осаджений метилтрифенілметиловий етер (XIII) відсмоктували. Фільтрат випарювали, залишок після випарювання розчиняли в 30мл ізопропілового спирту і додавали 70мл циклогексану. Осаджені кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетону. Було отримано 6,12г (88,5%) калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III). Т.пл. (ДСК) 229,1°C (зміна кристалічної форми) і 271,8°C.

Приклад 7

Калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, III)

1,52г Гідрокарбонату калію (0,0150моль) додавали до суспензії 10г (0,015моль) 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (триметиллозартан, IV) в 65мл безводного метанолу, і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником. Нагрівання припиняли через 6 годин кип'ятіння, і суміш перемішували протягом ночі. Т Наступного дня розчин концентрували до 1/3 його об'єму і осаджений після охолодження метилтрифенілметиловий етер (XIII) відсмоктували. Фільтрат випарювали, і залишок після випарювання кристалізувався після

додавання ацетону. Кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетону. Отримували 6,31г (91,2%) калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III). Т.пл. (ДСК) 229,9°C (зміна кристалічної форми) і 274,2°C.

Приклад 8

Калієва сіль 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (лозартан, III)

1,52г Гідрокарбонату калію (0,0150моль) додавали до суспензії 10г (0,015моль) 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (триметиллозартан, IV) в 65мл безводного метанолу і суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником. Нагрівання припиняли через 6 годин кип'ятіння, і суміш перемішували протягом ночі. Наступного дня розчин концентрували до 1/3 його об'єму і осаджений після охолодження метилтрифенілметиловий етер (XIII) відсмоктували. Фільтрат випарювали, і після додавання ацетону залишок кристалізувався. Кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом ацетону. Отримували 6,36г (91,9%)

калієвої солі 2-бутил-4-хлор-1-[(2'-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]-5-(гідроксиметил)імідазолу (III). Т.пл. (ДСК) 232,9°C (зміна кристалічної форми) і 274,5°C.

Приклад 9

2-Бутил-3-[[2'-(1 Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил-1,3-діазаспіро[4.4]нон-1-ен (ірбезартан, VI)

Суспензію 1г (0,0015моль) 2-бутил-3-[2'-(1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-ілметил]-1,3-діазаспіро[4.4]нон-1-ен-4-ону (триметилірбезартан, VII) в 10мл безводного метанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Потім розчин охолоджували до -10°C і перемішували при цій температурі протягом ночі; осаджені кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом метанолу. Отримували 0,30г (73%) метилтрифенілметилового етеру (XIII). Об'єднані маткові розчини випарювали. Одержаний сирий ірбезартан (VI) кристалізували з ізопропанолу і промивали гексаном. Було отримано 0,45г (71%) ірбезартану (VI). Т.пл. = 180 °C-181 °C.

Приклад 10

N-(1-Оксопентил)-N-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-L-валін (валзартан, VIII)

Суспензію 10г (0,013моль) бензилового естеру N-(1-оксопентил)-N-[[2'-(1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-L-валіну (бензилового естеру триметилвалзартану, IX) в 75мл безводного метанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Потім розчин охолоджували до -10°C і перемішували при цій температурі протягом ночі; осаджені кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом метанолу. Отримували 3г (84%) метилтрифенілметилового етеру (XIII). Потім сирий бензиловий естер валзартану (X) розчиняли в 20мл метанолу і гідрували на 3% Pd/C. Матковий розчин після видалення каталізатора випарювали до сухого залишку і після кристалізації з суміші етилаце-

тат/циклогексан отримували 3г (53%) кристалізованого валзартану (VIII). Т.пл. = 109°C-113°C.

Приклад 11

N-(1-Оксопентил)-N-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-L-валін (валзартан, VIII)

Суспензію 10г (0,013моль) бензилового естеру N-(1-оксопентил)-N-[[2'-(1-триметил-1Н-тетразол-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-L-валіну (бензилового естеру триметилвалзартану, IX) в 75мл безводного метанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Потім розчин охолоджували до -10°C і перемішували при цій температурі протягом ночі; осаджені кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю охолодженого льодом метанолу. Отриманий таким чином метанольний розчин, після додавання гідроксиду калію (0,6г), кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Метанол випарювали у вакуумі, суміш розбавляли 10мл води і, після підкислення соляною кислотою, валзартан екстрагували з використанням етилацетату (3 x 40мл). Органічний шар промивали водою (2 x 25мл), концентрували до 30мл і після додавання циклогексану (50мл) продукт кристалізували. Після відсмоктування та сушіння у вакуумі отримували 3,5г (62%) валзартану (VIII). Т.пл. = 109-113°C.

Приклад 12

1-(Циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилат(XII)

Суміш 1-(циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(N-трифенілметил-1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилату (XI) (2г) та метанолу (40мл) перемішували кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Одержаний розчин концентрували до 1/4 його об'єму і осаджені після охолодження кристали відсмоктували і промивали невеликою кількістю (0,5г) метанолу, охолодженого до 0°C. Матковий розчин випарювали (1,5г) і після кристалізації з циклогексану отримували 1,1г (76%) продукту у формі білих кристалів.

¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ: 1,13-1,50 (12H, м); 1,64 (2H, м); 1,79 (2H, м); 4,10450 (3H, м); 5,62 (2H, д); 6,65-6,93 (7H, м); 7,27-7,28 (1H, м); 7,46-7,48 (1H, м); 7,56-7,59 (2H, м); 7,98-8,02 (1H, м).

Приклад 13

1-(Циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилат (XII)

Залишок після випарювання (1,5г), отриманий способом, описаним в прикладі 12, розчиняли в невеликій кількості 2-пропанолу, і після додавання гексану осаджувалось 1,25г (87%) білого порошкоподібного продукту.

Приклад 14

1-(Циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилат (XII)

Залишок після випарювання (1,5г), отриманий способом, описаним в прикладі 12, розчиняли в невеликій кількості дихлорметану, і після додавання гексану осаджувалось 1,3г (91%) білого порошкоподібного продукту.

Приклад 15

1-(Циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилат (XII)

Залишок після випарювання (1,5г), отриманий способом, описаним в прикладі 12, розчиняли в невеликій кількості ацетону, і після додавання гексану осаджувалось 1,28г (90%) білого порошкоподібного продукту.

Приклад 16

1-(Циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилат (XII)

Залишок після випарювання (1,5г), отриманий способом, описаним в прикладі 12, розчиняли в невеликій кількості метил трет-бутилового етеру і потім додавали гептан для того, щоб досягти мутності. Після нагрівання утворювався прозорий розчин, з якого, після охолодження та затравки кристалами, отриманими способом за прикладом 12, отримували 1,2г (84%) білого кристалічного продукту.

Приклад 17

1-(Циклогексилоксикарбонілокси)етил-2-етокси-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]бензімідазол-7-карбоксилат (XII)

Залишок після випарювання (1,5г), отриманий способом, описаним в прикладі 12, розчиняли в невеликій кількості 2-бутанолу і потім додавали ізооктан для того, щоб досягти мутності. Після нагрівання утворювався прозорий розчин, з якого, після охолодження та затравки кристалами, отриманими способом за прикладом 12, отримували 1,2г (84%) білого кристалічного продукту.