



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91073** (13) **C2**  
(51) **МПК**  
**C07D 403/10 (2006.01)**  
**A61P 9/12 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ КАНДЕСАРТАНУ ЦИЛЕКСЕТИЛУ

1

(21) а200804373  
(22) 29.09.2006  
(24) 25.06.2010  
(86) РСТ/ЕР2006/009489, 29.09.2006  
(31) Р-200500283  
(32) 07.10.2005  
(33) SI  
(31) Р-200600041  
(32) 03.03.2006  
(33) SI  
(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.  
(72) ЖУПАНЧИЧ СІЛВО, SI  
(73) КРКА, Д.Д. НОВО МЕСТО, SI  
(56) WO 2005/037821 A2, 28.04.2005  
EP 0 459 136 A1, 04.12.1991  
LU R J ET AL: "Detritylation with ytterbium triflate"  
TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER,  
AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 16, April 2000 (2000-  
04), pages 2817-2819  
(57) 1. Спосіб отримання кандесартану цилексети-  
лу, що включає зняття тритильної захисної групи з  
тетразолілу в кандесартану цилексетилі із захи-  
щеним тетразолілом в органічному розчиннику у  
присутності кислоти Льюїса.  
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що за-  
хисна група на тетразолілі є трифенілметильною  
(тритильною) захисною групою.  
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ор-  
ганічний розчинник є розчинником або сумішшю  
розчинників, вибраних з наступної групи: спирти,  
ацетати, прості ефіри, аміді, нітрили, галогеновані  
вуглеводні, кетон, алкани, циклоалкани, аромати-  
чні вуглеводні і органічні карбонати.  
4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що су-  
міш розчинників складається з полярного розчин-  
ника і неполярного розчинника.  
5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що по-  
лярний розчинник вибирають з групи спиртів, амідів,  
кетону і нітрilів.  
6. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що не-  
полярний розчинник вибирають з групи, що скла-  
дається з галогенованих вуглеводнів, алканів, ци-  
клоалканів, ароматичних вуглеводнів і органічних  
карбонатів.  
7. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що по-  
лярний органічний розчинник є метанолом.

2

8. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що по-  
лярний органічний розчинник є хлористим метиле-  
ном.  
9. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що реак-  
цію проводять при температурі від 20 °С до 100  
°С.  
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізня-  
ється** тим, що кислота Льюїса є трифторидом бо-  
ру, тригалідом алюмінію та/або дигалідом цинку.  
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що  
кислота Льюїса є дихлоридом цинку.  
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 10 і 11, який **відрі-  
зняється** тим, що кислоту Льюїса додають в кіль-  
кості від 0,4 до 1,5 еквівалентів, переважно в кіль-  
кості від 0,6 до 1,2 еквівалентів, найпереважніше в  
кількості від 0,7 до 1,0 еквівалентів.  
13. Спосіб отримання кандесартану цилексети-  
лу, що включає:  
і) трансетерифікацію або етерифікацію похідного  
кандесартану із захищеним тетразолілом або кан-  
десартаном в кислотній формі із захищеним тет-  
разолілом з отриманням кандесартану цилексети-  
лу із захищеним тетразолілом;  
ii) обробку кандесартану цилексети-лу із захище-  
ним тетразолілом кислотою Льюїса у відповідному  
органічному розчиннику або в суміші відповідних  
органічних розчинників;  
iii) додавання другого розчинника, переважно во-  
ди, і нагрівання реакційної суміші;  
iv) виділення одержаного кандесартану цилексе-  
тилу.  
14. Спосіб отримання кандесартану цилексети-лу,  
що включає:  
ii) обробку (+/-)-1-  
[[[(циклогексилокси)карбоніл]оксі]етил-2-етокси-1-[[2'-  
(А'-трифенілметилтетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-  
іл]метил]-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату (тритилкан-  
десартану цилексети-лу) кислотою Льюїса у відпові-  
дному органічному розчиннику або в суміші органічних  
розчинників;  
iii) додавання другого розчинника, переважно во-  
ди, і нагрівання реакційної суміші;  
iv) виділення одержаного кандесартану цилексе-  
тилу.  
15. Спосіб за будь-яким із пп. 13 і 14, який **відрі-  
зняється** тим, що другий розчинник на стадії (iii),

(19) **UA** (11) **91073** (13) **C2**

переважно воду, додають в кількості від 0 % (об/об) до 10 % (об/об), переважно від 1 до 5 %.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 13 і 14, який **відрізняється** тим, що реакційну суміш нагрівають до температури від 0 °C до 120 °C, переважно до температури кипіння, протягом від 0,5 до 10 годин, переважно від 2 до 5 годин.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 13 і 14, який **відрізняється** тим, що як відповідний органічний розчинник для реакції використовують спирти, ацетати, прості ефіри, амідни, нітрили і їхні суміші.

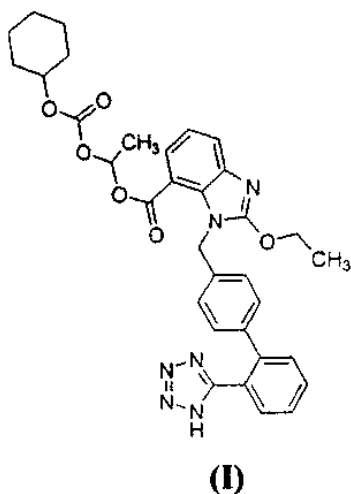
18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що на стадії (ii) як розчинник для реакції використовують метанол.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 13 і 14, який **відрізняється** тим, що виділення одержаного кандесартану циклосетилу включає кристалізацію, осадження, ліофілізацію, екстракцію, включаючи екстракцію в надкритичних станах або з використанням стиснутих газів, розпорошувальне сушіння або будь-яку іншу процедуру, відому фахівцю в даній галузі.

20. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 13 і 14, який **відрізняється** тим, що одержують кандесартану циклосетил, який містить менше ніж приблизно 5000 частин на мільйон залишкових розчинників.

Даний винахід відноситься до покращеного способу виробництва кандесартану, а також його фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів в якості активних інгредієнтів ліків для лікування гіпертензії, а також пов'язаних з нею захворювань і станів.

Кандесартану циклосетил формули (I) описується з хімічної точки зору як (+/-)-1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-2-етокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксилат. Завдяки своїй здатності інгібувати ангіотензин-перетворюючий фермент він широко використовується для лікування гіпертензії, а також пов'язаних з нею захворювань і станів. Будучи антагоністом рецептора ангіотензину другого типу, кандесартану циклосетил не володіє побічними ефектами, властивими антагоністам кальцію і показує високу стабільність і безперечні лікувальні ефекти. В даний час він продається в рацемічній суміші. Його проводять відповідно до опублікованих патентів, наприклад, EP 0 720 982 B1 і EP 0 459 136.



Як буде вказано нижче, для отримання кандесартану циклосетилу було б вельми вигідно використовувати ефективніший і більш економічний технологічний процес.

EP 0 720 982 B1 описує отримання кандесартану циклосетилу за допомогою зняття захисту у

вигляді трифенілметанової (тритильної) групи в метиловому спирті у присутності соляної кислоти. Недоліками цієї процедури є вельми низький вихід, а також те, що продукт потребує хроматографічного очищення. EP 0 668 272 описує покращений спосіб зняття захисту шляхом використання розчину безводного хлороводня в метанолі. При цьому дещо збільшується вихід, в порівнянні з EP 0 720 982 B1, проте частка продуктів розпаду залишається високою. Іншими недоліками вищеприказаних способів є застосування висококорозійних кислот, а також необхідність очищення реакційної суміші за допомогою комплексної екстракції або хроматографії.

У WO 2005/021535 описується отримання кандесартану циклосетилу за допомогою зняття захисту у вигляді тритильної групи за допомогою сольволізу безводним спиртом, що містить 1-5 атомів вуглецю, при кип'ятінні із зворотним холодильником в нейтральних або слаболужних умовах. Повідомляється, що вихід кандесартану циклосетилу складає при цьому від 76% до 91%, що також не є оптимальним для промислового виробництва, а час реакції, як повідомляється в заявці, складає 24 години, що також є недоліком з промислової точки зору. Крім того, значна тривалість реакції при температурі кипіння звичайно приводить до високого вмісту продуктів розпаду.

У WO 2005/037821 описується зняття захисту з тетразольної групи з (+/-)-1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-2-етокси-1-[[2'-(N-трифенілметилтетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (третилкандесартану циклосетилу) за допомогою метансульфонової, п-толуолсульфонової, мурашиної і трифтороцтової кислот або шляхом кип'ятіння третилкандесартану циклосетилу із зворотним холодильником в суміші толуолу, метанолу і води. Недоліки цих способів полягають в тому, що зняття захисту виявляється неповним, а також в тому, що кінцевий продукт в більшості випадків виділяють у вигляді в'язкої маслянистої рідини зважаючи на наявність домішок.

WO 2005/051928 описує способи отримання тетразольних сполук, що включають видалення захисних груп з N-захисених тетразольних сполук,

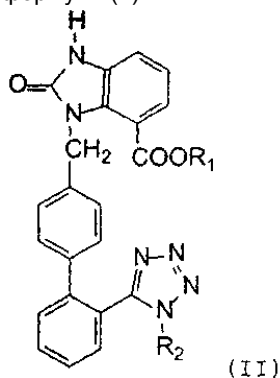
зокрема, з кандесартану цилексетилу, за допомогою органічних кислот. Оскільки застосовують низьку температуру, від 30°C до 35°C, вихід не перевищує 60%, і застосовуються додаткові стадії екстрагування і очищення на активованому вугіллі і циліті, що ясно вказує на присутність небажаних побічних продуктів та/або присутність початкової речовини.

Згідно даного винаходу запропонований покращений спосіб синтезу для виробництва кандесартану, а також його фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів в якості активних інгредієнтів лікарського засобу для лікування гіпертензії, а також пов'язаних з нею захворювань і станів, який включає видалення захисної групи з тетразольної групи в органічному розчиннику у присутності кислоти Люїса. Під кислотами Люїса в цілому розуміють речовини, що мають незаповнену орбіталь та/або доступну LUMO (lowest unoccupied molecular orbital - нижню незаповнену молекулярну орбіталь), а також речовини з повним або частковим позитивним зарядом. Звичайно застосовують такі кислоти Люїса, як трифторид бору, тригалід алюмінію та/або дигалід цинку.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу запропонована покращена реакція зняття захисту, що приводить до утворення кандесартану, а також його фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів, яка полягає у видаленні трифенілметанової (тритильної) захисної групи з тетразольної групи в полярному органічному розчиннику у присутності кислоти Люїса. Переважно в якості кислоти Люїса застосовують який-небудь дигалід цинку, зокрема, дифторид, дихлорид, дибромід або диїодид цинку. Переважніше застосовують дихлорид цинку.

Несподівано було виявлено, що при виготовленні кандесартану, а також його фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів, переважно кандесартану цилексетилу, реакція видалення захисної групи з тетразоліла, зокрема, у разі захисту тетразолілу тритильною групою, має більший вихід, якщо її здійснюють в полярному органічному розчиннику і у присутності кислоти Люїса. Тривалість реакції при цьому скорочується в порівнянні з реакціями зняття захисної групи, відомими з рівня техніки, і в результаті, одержують кандесартану цилексетил з меншим вмістом домішок.

Відповідно до іншого аспекту, згідно даному винаходу запропонований кандесартану цилексетил, що по суті не містить 2-домішок структурної формули (II):



де R<sub>1</sub> є алкілом або алкіларилом, таким як метил, етил, бензил і т.п., а R<sub>2</sub> є H або захисною групою для тетразолілу, такою як, наприклад, трифенілметил (тритил).

Нижче описуються переважні варіанти здійснення даного винаходу.

Згідно даному винаходу запропонований покращений спосіб синтезу для виробництва кандесартану цилексетилу, який включає видалення трифенілметанової (тритильної) захисної групи в органічному розчиннику у присутності кислоти Люїса.

Початкова речовина, що є похідною кандесартану або кандесартану у вигляді вільної кислоти, переважно складний ефір кандесартану, переважніше (+/-)-1-[[[циклогексилокси]карбоніл]окси]етил-2-етокси-1-[[2'-25(N-трифенілметил тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксилат (тритилкандесартану цилексетил), може бути одержано, як описано в літературі (напр., J. Med. Chem. 1993, 36, 2343-2349), або будь-яким іншим способом, відомим фахівцям, і може застосовуватися у вигляді твердої речовини або розчину. Відповідно, тритилкандесартану цилексетил може застосовуватися в очищеному вигляді, у вигляді розчину, або у вигляді неочищеної реакційної суміші.

У першому варіанті здійснення даного винаходу запропонована покращена реакція зняття захисту, що приводить до утворення кандесартану, а також його фармацевтично прийнятних солей і складних ефірів, яка включає видалення захисної групи з тетразольної групи в полярному органічному розчиннику у присутності кислоти Люїса, яка представляє собою класичну речовину з нестачею електрона, таку, наприклад, як трифторид бору, тригалід алюмінію, дигалід цинку і т.п. Переважно застосовують який-небудь дигалід цинку, переважніше дихлорид цинку. У переважному варіанті здійснення захисною групою на тетразолілі є трифенілметил (тритил).

Спосіб отримання (+/-)-1-[[[циклогексилокси]карбоніл]окси]етил-2-етокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (кандесартану цилексетилу) включає:

- i) трансетерифікацію або етерифікацію похідного кандесартану із захищеним тетразолілом або кандесартану в кислотній формі із захищеним тетразолілом з отриманням кандесартану цилексетилу із захищеним тетразолілом;
- ii) обробку кандесартану цилексетилу із захищеним тетразолілом кислотою Люїса у відповідному органічному розчиннику або в суміші відповідних органічних розчинників;
- iii) додавання другого розчинника, переважно, води і нагрівання реакційної суміші;
- iv) виділення одержаного кандесартану цилексетилу.

Якщо трансетерифікацію на стадії (i) здійснюють з похідним кандесартану із захищеним тетразолілом, наприклад, етиловим ефіром тритил-захищеного кандесартану, дуже важливо, щоб після закінчення стадії (i) вміст використовуваного похідного кандесартану із захищеним тетразолі-

лом, наприклад, етилового ефіру тритил-захищеного кандесартану, складав менше 0,5%, оскільки інакше можуть утворитися небажані домішки, наприклад, етиловий ефір кандесартану, від якого складно позбавитися на стадії (iv). Якщо на стадії (i) здійснюють етерифікацію кандесартану у формі кислоти із захищеною тетразольною групою, слід звернути увагу на вміст похідних кандесартану із захищеною тетразольною групою, наприклад, на етиловий ефір кандесартану з тритильним захистом. Переважно, вміст похідних кандесартану із захищеною тетразольною групою, наприклад, етилового ефіру кандесартану з тритильним захистом повинно бути нижче 0,4%.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу спосіб отримання (+/-)-1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-2-етокси-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (кандесартану цилексетилу) включає:

ii) обробку (+/-)-1-[[[(циклогексилокси)карбоніл]окси]етил-2-етокси-1-[[2'-(N-трифенілметилтетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (третил-кандесартану цилексетилу) кислотою Льюїса у відповідному органічному розчиннику;

iii) додавання другого розчинника, переважно, води, і нагрівання реакційної суміші;

iv) виділення одержаного кандесартану цилексетилу.

Переважним способом отримання кандесартану цилексетилу є такий спосіб, при якому кислота Льюїса є дигалідом цинку, переважно, дихлоридом цинку. Кислоту Льюїса додають в кількості від 0,4 до 1,5 еквівалентів, переважно в кількості від 0,6 до 1,2 еквівалента, переважніше в кількості від 0,7 до 1,0 еквівалента.

Другий розчинник на стадії (iii), переважно воду, додають в кількості від 0% (об/об) до 10% (об/об), переважно від 0,5% (об/об) до 10% (об/об), переважніше від 1 до 5%.

Як другий розчинник можуть додавати який-небудь полярний розчинник, до нагрівання або в ході нагрівання. Переважно другий розчинник є водою.

На стадії (iii) реакційну суміш нагрівають до температури від 0°C до 120°C, переважно до температури кипіння, протягом часу від 0,5 до 10 год., переважно від 2 до 5 год.

У першому варіанті здійснення як відповідні органічні розчинники на стадії (ii) використовують спирти, ацетати, прості ефіри, амідни, нітрили, галогеновані вуглеводні, кетон, алкани, циклоалкани, ароматичні вуглеводні або органічні карбонати. Переважно органічний розчинник є спиртом, і найпреважніше органічний розчинник є метанолом.

У другому варіанті здійснення як відповідні органічні розчинники на стадії (ii) використовують суміші органічних розчинників згідно першому варіанту здійснення. Переважно використовують суміші спирту з неполярним органічним розчинником, таким, наприклад, як галогеновані вуглеводні, алкани, циклоалкани, ароматичні вуглеводні або органічні карбонати, переважніше застосовують суміші спирту з галогенованим вуглеводнем, най-

преважніше ж суміші, які застосовують як розчинник на стадії (ii), є сумішами метанолу з хлористим метилом.

Конверсія початкової речовини є майже повною, оскільки в реакційній суміші залишається менше 2% початкової речовини (третил кандесартану цилексетилу). Кількість побічного продукту 2-оксокандесартану цилексетилу в реакційній суміші складає менше 2%.

Виділення одержаного кандесартану цилексетилу включає кристалізацію, осадження, ліофілізацію, екстракцію, зокрема, екстракцію в надкритичних умовах або з використанням стиснутих газів, розпорошуючої сушки або будь-якої іншої процедури, відомої фахівцям в даній області.

У першому варіанті здійснення, де для реакції на стадії (ii) застосовують прості органічні розчинники, на стадії виділення (iv) реакційну суміш охолоджують до температури нижче 30°C, нейтралізують до значень pH від 5 до 8, переважно до pH від 6 до 7, за допомогою розчину основи, яка може бути неорганічною основою, такою як NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, неорганічних фосфатів або органічною основою, такою як аміни. Переважно використовують карбонати і фосфати, і найпреважніше як основи для нейтралізації реакційної суміші застосовують гідрокарбонати.

Після нейтралізації летючі компоненти реакційної суміші випаровують під вакуумом, до реакційної суміші додають розчинник, що не змішується з водою, разом з деякою кількістю води, і кандесартану цилексетил екстрагують в органічну фазу. Органічні фракції збирають, промивають водою або розсолем і осушують над осушувачем, таким як безводний натрій або сульфат магнію (VI). Екстракцію здійснюють при температурі нижче за 50°C, переважно нижче 30°C, переважніше нижче 20°C.

Як розчинники для екстракції, що не змішуються з водою, можуть використовувати ацетати (наприклад, етилацетат, метилацетат, ізопропілацетат, пропілацетат, бутилацетат, ізобутилацетат), прості ефіри (наприклад, діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилетиловий ефір) галогеновані вуглеводні (такі як хлористий метилен), толуол і вуглеводні (гептан, гексан, циклогексан).

Органічну фазу частково випаровують під вакуумом до об'єму, що становить приблизно від 1/2 до 1/5 первинного об'єму, і до концентрату додають неполярний розчинник. Як неполярний розчинник можуть додавати вуглеводні (гептан, гексан, циклогексан), толуол або ефіри. Після додавання неполярного розчинника суміш перемішують і охолоджують нижче 20°C протягом від 2 до 24 год.

У другому варіанті здійснення, коли як відповідний органічний розчинник на стадії (ii) застосовують суміші органічних розчинників, на стадії виділення (iv) реакційну суміш охолоджують до температури нижче за 30°C, можливо, розбавляють неполярним органічним розчинником (таким як галогеновані вуглеводні, алкани, циклоалкани, ароматичні вуглеводні, органічні карбонати) і про-

мивають водою або сольовим розчином. Органічну фазу осушують над осушувачем, таким як безводний сірчанокислений натрій або магній. Екстракцію здійснюють при температурі нижче за 50°C, переважно нижче 30°C, переважніше нижче 20°C. Органічну фазу повністю або частково відганяти при зниженому тиску, залишок, можливо, розводять неполярним органічним розчинником, після чого додають другий органічний розчинник. Переважно перший розчинник є хлористим метиленом, а як другий органічний розчинник, що додається після відгонки, застосовують складні або прості ефіри (такі як діетиловий ефір, етилметиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилетиловий ефір, метилциклопентиловий ефір, тетрагідрофуран, метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, ізобутилацетат, трет-бутилацетат і бутилацетат), толуол, ксилол і циклогексан. Після додавання другого розчинника суміш перемішують і охолоджують нижче 30°C протягом від 2 до 24 год.

Як у першому, так і в другому варіантах здійснення після закінчення стадії очищення (iv) продукт (неочищений кандесартану циклексетилу), що випав в осад або що кристалізувався, збирають і висушують протягом до 10 годин при температурі від 10 до 50°C до отримання кандесартану циклексетилу, що містить менше 5000 частин на мільйон залишкових розчинників. Для сушки одержаного кандесартану циклексетилу можуть застосовувати всі способи висушування, відомі середньому фахівцю у області техніки, такі, наприклад, як висушування на повітрі, вакуумна сушка, сушка в псевдозрідженому шарі, включаючи сушку в псевдозрідженому шарі за допомогою вологого повітря або інертного газу, і розпорошуючу сушку. Переважно застосовують вакуумну сушку.

Неочищений продукт можуть перекристалізувати з органічних розчинників, таких як спирти, кетон, складні ефіри і нітрили та/або їхні суміші. Можуть також застосовувати суміші вказаних розчинників з простими і складними ефірами, галогенованими вуглеводнями і вуглеводнями. Неочищений продукт можуть, крім того, суспендувати в органічному розчиннику, такому як прості ефіри (діетиловий ефір, етилметиловий ефір, діізопропіловий ефір, трет-бутилетиловий ефір, метилциклопентиловий ефір, тетрагідрофуран), складні ефіри (метилацетат, етилацетат, пропілацетат, ізопропілацетат, ізобутилацетат, трет-бутилацетат і бутилацетат), алкани (гексан, гептан, петролейний ефір, циклогексан), толуол і ксилол. Кристалічні форми продуктів, перекристалізованих з вищезгаданих розчинників відповідали описаним в літературі (Chem. Pharm. Bull 47(2) 182-186 (1999)).

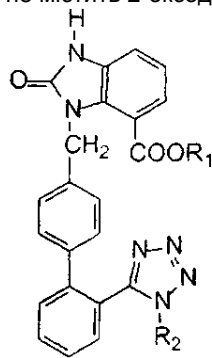
В ході перекристалізації і фільтрування можуть утворюватися сольвати кандесартану циклексетилу.

Важливо контролювати розмір частинок кандесартану циклексетилу в ході його отримання. У даній роботі застосовують частинки з середнім розміром від 10 до 100мкм, переважно менше 50мкм, які звичайно одержують при кристалізації кандесартану циклексетилу з органічних розчинників або їхніх сумішей з водою при перемішуванні.

Якщо перемішування не проводять, кристалізація з органічних розчинників або їхніх сумішей з водою може приводити також до утворення більш великих частинок з середнім діаметром більше 100мкм, які потрібно розмелювати або обробляти яким-небудь іншим чином для зменшення розміру частинок перед використанням їх у фармацевтичних складах. В результаті перемелювання можуть одержувати частинки з середнім діаметром менше 3мкм. Для цих цілей як млинове устаткування звичайно використовують струменеві млини, кульові млини або молоткасті млини. Проте потрібно контролювати не тільки середній розмір частинок, але і розподіл частинок за розмірами.

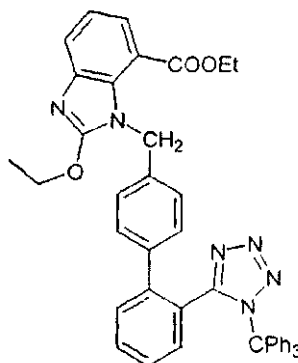
Середній розмір частинок і розподіл частинок за розмірами важливі, щоб забезпечити промислову застосовність технологічного процесу, тобто добитися того, щоб він не приводив до сегрегації інгредієнтів суміші для таблетування, у випадку якщо таблетування/пресування не проводять відразу після виготовлення суміші для таблетування.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до кандесартану циклексетилу, що по суті не містить 2-оксодомішок структурної формули (II):

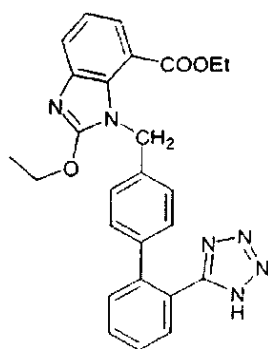


(II)

де  $R_x$  є алкілом (зокрема, C1-8-алкіл) або алкіларил (зокрема, C1-6-алкіл-C6-10-арил), такий як метил, етил, бензил і т.п.; а  $R_2$  є H або захисною групою на тетразольній групі, такою, наприклад, як трифенілметил; та/або що по суті не містить похідних кандесартану із захищеною або незахищеною тетразольною групою, таких як етиловий ефір тритил-захищеного кандесартану і етиловий ефір кандесартану формули (III) і формули (IV):



(III)



(IV)

Переважно, згідно даному винаходу запропонований кандесартану циклексетил, що по суті не містить 2-оксодомішок, а також що по суті не містить похідних кандесартану із захищеною або незахищеною тетразольною групою, таких як етиловий ефір тритил-захищеного кандесартану і етиловий ефір кандесартану. Згідно даному винаходу також запропонований спосіб синтезу кандесартану циклексетилу, що містить 2-оксодомішки в кількості не більше 0,10%, переважно не більше 0,05%, і похідні кандесартану із захищеною або незахищеною тетразольною групою, наприклад, етиловий ефір тритил-захищеного кандесартану або етиловий ефір кандесартану в кількості не більше 0,15%, переважно не більше 0,1%. Всі приведені тут відсотки є мас. %.

2-оксодомішки і похідні кандесартану із захищеною або незахищеною тетразольною групою виявляли способом ВЕРХ, що включає:

Устаткування

ВЕРХ: Agilent 1100

Оцінка даних: ChemStation

Умови хроматографії:

Колонка: Zorbax Eclipse XDB C-18, 1,8мкм, 50×4,6мм

Рухома фаза:

Розчинник А: 0,01М натрію дигідрофосфат, рН 2,5 Розчинник В: ацетонітрил

Гradient:

Час (хв)	% А	% В
0	55	45
16	5	95
18	5	95
19	55	45

Промивання колонки 2хв

Температура колонки 30°C

Швидкість потоку: 1,0мл/хв.

Виявлення: УФ, 225нм

Ін'єкція: 10мкл

Розчин для порівняння (СР)

СР1: Розчиняли 5 міліграм стандартного кандесартану циклексетилу і по 5 міліграм проміжних продуктів синтезу кандесартану - тритилкандесартану циклексетил і тритилкандесартан - в ацетонітрилі і розбавляли до 10,0мл. СР2: Розбавляли 1,0мл цього розчину ацетонітрилом до 100,0мл.

Тестовані розчини (ТР)

ТР1: 20,0мкл реакційної суміші розбавляли ацетонітрилом до 20,0мл.

ТР2: близько 10 міліграм тестованої речовини розчиняли в ацетонітрилі і розбавляли ацетонітрилом до 25,0мл.

Якщо хроматограми реєстрували в прописаних умовах, то час утримання кандесартану складав близько 7хв., відносний час утримання тритилкандесартану циклексетилу складав близько 1,2, відносний час утримання тритилкандесартану - близько 2,1, а аналогічні параметри для 2-оксокандесартану циклексетилу Ph<sub>3</sub>COH, Ph<sub>3</sub>COMe, Ph<sub>3</sub>COEt складали відповідно 0,6, 0,8, 1,3, 1,4. Відносний час утримання етилового ефіру тритилкандесартану складав близько 1,8, а відносний час утримання етилового ефіру кандесартану складав близько 0,5. Спосіб оцінки був % площі.

Даній винахід ілюструється нижченаведеними прикладами, які не обмежують його.

Точки плавлення визначали за допомогою апарату Коффлера для визначення температури плавлення, а інфрачервоні спектри знімали за допомогою спектрометра Paragon 100 Perkin-Elmer FT-IR.

Приклади

Порівняльний приклад 1 (WO 2005/021535, приклад 12)

Суміш тритилкандесартану циклексетилу (0,43г) і метанолу (8,6мл) перемішували і кип'ятили із зворотним холодильником 24 години. Потім одержану реакційну суміш аналізували ВЕРХ (високоєфективною рідинною хроматографією).

Кандесартану циклексетил: 64,9%

Тритилкандесартану циклексетил: 0,64%

2-оксокандесартану циклексетил: 8,0%

Суміш упарювали до 1/4 первинного об'єму, і після охолодження фільтрували кристали, що випали. Фільтрат упарювали, залишок після упарювання перекристалізовували в циклогексані. При цьому одержували білі кристали (ВЕРХ % площі: кандесартану циклексетил: 76,1%, тритилкандесартану циклексетил: 1,2%, 2-оксокандесартану циклексетил: 10,9%).

Порівняльний приклад 2 (WO2005/037821, приклад 5)

Розчин, що містить тритилкандесартану циклексетил (0,43г), мурашину кислоту (0,38мл), хлористий метилен (1,7мл) і метанол (0,9мл) перемішували 5 годин при 25°C. Після зазначеного терміну аналізували одержану суміш.

ВЕРХ % площі, 5 годин: кандесартану циклексетил: 68,1%, тритилкандесартану циклексетилу: 12,4%, 2-оксокандесартану циклексетил: 0,5%

ВЕРХ % площі, 7 годин: кандесартану циклексетил: 64,6%, тритилкандесартану циклексетил: 14,9%, 2-оксокандесартану циклексетил: 1,7%

ВЕРХ % площі, 23 годин: кандесартану циклексетил: 61,6%, тритилкандесартану циклексетил: 18,4%, 2-оксокандесартану циклексетил: 2,2%.

Приклад 1

Суміш, що складається з 0,43г (0,5ммоль) тритилкандесартану циклексетилу, 15мл метанолу, 0,05г (0,37ммоль) ZnCl<sub>2</sub> і 0,4мл води, перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2,5год. Реакційну суміш піддавали аналізу

(ВЕРХ % площі: кандесртана цилексетил: 75,5%, тритилкандесартану цилексетил: 1,2%, 2-оксокандесартану цилексетил: 1,6%) і остиуджували до кімнатної температури. Потім суміш нейтралізували до рН 6,11 додаванням насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$ , і випаровували метанол. До одержаної суміші додавали етилацетат (15мл) і воду (10мл) і суміш інтенсивно перемішували. Після розділення фаз органічну фазу промивали 10мл води. Потім органічну фазу осушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випаровували до 1/4 початкового об'єму. До маслянистого залишку додавали 10мл гептану, і одержану суміш охолоджували нижче  $0^\circ\text{C}$ . Продукт, що випав в осад, збирали фільтруванням і висушували.

#### Приклад 2

Суміш 1,55г (1,8ммоль) тритилкандесартану цилексетилу, 5,4мл метанолу, 22мл хлористого метилену, 0,05г (1,61ммоль)  $\text{ZnCl}_2$  та 0,5мл води кип'ятили із зворотним холодильником 5год. при перемішуванні. Реакційну суміш аналізували

(ВЕРХ % площі: кандесартану цилексетил: 76,3%, тритилкандесартану цилексетил: 1,8%, 2-оксокандесартану цилексетил: 0,7%, етиловий ефір кандесартану 0,09%.) і остиуджували до кімнатної температури. Потім до суміші додавали 36мл хлористого метилену і 55мл води. Фази розділяли, і органічну фазу промивали  $2 \times 55\text{мл}$  води. Потім органічну фазу осушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і випаровували до отримання маслянистого залишку. Цей залишок розводили в 1,6мл хлористого метилену, потім додавали 16мл ізопропілацетату. Одержану суміш перемішували 24 години при  $0^\circ\text{C}$ . Продукт, що випав в осад, збирали фільтруванням і висушували. Потім одержаний продукт суспендували в 5мл трет-бутилметилового ефіру. Цю суміш перемішували протягом 2-го годинника. Продукт збирали фільтруванням і сушили при  $40^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, у вакуумній сушарці (0,7г). ВЕРХ % площі: кандесартану цилексетил: 99,6%, 2-оксокандесартану цилексетил: 0,00%, етиловий ефір кандесартану 0,08%.