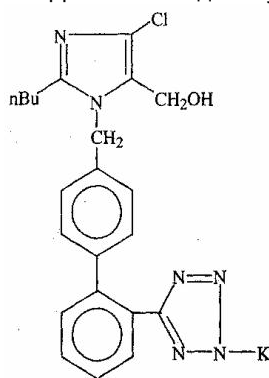
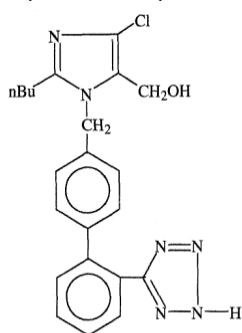


Даний винахід стосується способу синтезу відомої похідної тетразолу формули (I).

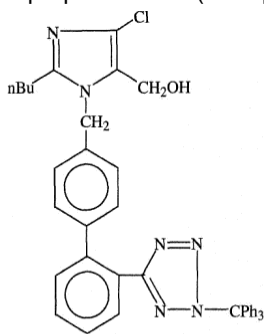


I

Похідна тетразолу, яка тут розглядається, відома як лозартан калію, хімічна назва якої: калієва сіль 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-метанол, являє собою активний інгредієнт сучасних антигіпертензивних засобів, антагоністів рецептора ангіотензину II. Відповідно до публікацій заявок РСТ WO 93/10106 і WO 95/17396, лозартан калію може бути синтезований із відповідної похідної кислоти формули (II) у результаті реакції з гідроксидом калію. Сполука формули (II) може бути отримана детритилуванням тритилметил (або тритил) захищеної сполуки формули (III).

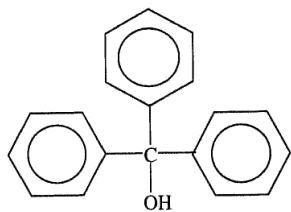


II



III

Відщиплення тритильної групи проводять відповідно до відомих методик детритилування - дією сильних мінеральних кислот (хлористоводневої або сірчаної кислот). Тритиловий спирт формули (IV), що утворився, видаляють із реакційної суміші шляхом фільтрації або екстракції, перекристалізовану і виділену кислоту перетворюють у лозартан калію у водяному середовищі в присутності катіона калію (гідроксид калію або катіонообмінні смоли), і сполуку, що утворилася, перекристалізовують після обробки органічним розчинником при видаленні води азеотропною дистиляцією. Для кристалізації в якості розчинника використовують ізопропанол або суміш циклогексану і ізопропанолу.



IV

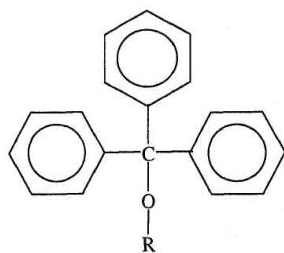
У прикладах, згаданих вище заявок на патент, детритилування проводять із використанням водяного розчину хлористоводневої кислоти або водяного розчину сірчаної кислоти при тетрагідрофурані або ацетонітрилі. Загальний вихід лозартану калію становить 72 або 80% у розрахунку на похідну кислоти формули (II), яку виділяють за допомогою складних способів. Недоліком способу який розглядають є те, що перетворення можна проводити тільки в дві стадії, відщиплення тритильної групи протікає під дією розчину сильної, що володіє корозійною дією, мінеральної кислоти - хлористоводневої або сірчаної кислоти - і бажаний лозартан калію виділяють із низьким виходом після додавання водяного розчину гідроксиду калію з використанням складних операцій: азеотропної дистиляції.

Відомо, що в ході синтезу інших похідних біфенілтетразолілу, наприклад, відповідно до патенту США 5281603, відщиплення тритильної захисної групи здійснюють під дією каталітичної кількості кислоти в середовищі органічних розчинників.

Відповідно до іншого відомого способу, наприклад, того, що розкритий у патенті США 5281604, тритильну групу тетразолілхіназолінової похідної відщеплюють у результаті кип'ятіння протягом 18 годин зі зворотним холодильником із суміші метанолу і тетрагідрофурану. Очищену кислотну похідну тетразолу, після концентрації реакційної суміші за допомогою складного методу колоночної хроматографії, одержують з низьким виходом. З такої похідної тетразолу відомими способами можуть бути отримані бажані солі.

У зв'язку з вищевикладеним можна зробити висновок, що відповідно до відомих способів, лозартан калію формули (I) одержують у всіх випадках із виділеної й очищеної "лозартанової кислоти" формули (II), що одержують після детритилування під дією каталітичної кількості кислоти.

Ціль даного винаходу полягає в розробці способу, що усуває хиби відомих многостадійних способів, за допомогою якого по простій технології може бути отриманий високоякісний продукт. Автори винаходу виявили, що якщо тритил захищений 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанол формули (III) оброблюють еквімолярною кількістю гідроксиду калію в C₁-C₄ спирті, то можуть бути отримані тритилалкіловий ефір формули (V), що містить алкокси групу і лозартан калію формули (I). Якщо реакцію проводять при температурі кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом декількох годин, то бажаний продукт може бути отриманий практично з високим виходом.



V
R=C₁-C₄ лінійна алкільна група.

Автори винаходу несподівано виявили, що така нова, каталізована основою, реакція протікає дуже швидко, і продукт реакції може бути отриманий із високим виходом. У ході реакції детритилування спирт утворює алкокси аніон, що забезпечує утворення тритилалкілового ефіру. Прості ефіри формули (V) мають дуже низьку розчинність у спиртах із коротким вуглецевим ланцюгом і, у зв'язку з цим, можуть бути видалені фільтрацією.

Додаткові дослідження показали, що реакція протікає навіть у тому випадку, якщо похідну тритилу формули (III) оброблюють 0,1-1 еквівалентом гідроксиду калію в середовищі спирту з коротким вуглецевим ланцюгом. У випадку, що розглядається детритилування протікає з високим виходом - також з утворенням триалкілового ефіру - і утворенням суміші сполук, що відповідають формулам (I) і (II). Якщо реакційну суміш оброблюють спиртовим розчином, що містить еквівалентну кількість гідроксиду калію в розрахунку на сполуку формули (II), калієва сіль формули (I) утвориться негайно.

Відповідно до згаданих вище фактів, цей винахід відноситься до синтезу лозартану калію формули (I), що має хімічну назву 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]імідазол-5-метанол калію, із 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанол формули (III), по реакції сполуки (III) у середовищі спирту формули (VI), - де R являє собою C₁-C₄ лінійну алкільну групу, із 0,1-1 еквівалентом гідроксиду калію, причому кінцевий продукт реакції, що відповідає формулі (I), виділяють після кристалізації при заміні використовуваного розчинника на апротонний або слабопротонний розчинник.

R-OH

VI

У способі, відповідно до даного винаходу, у якості спирту переважно використовують метанол. Реакцію переважно проводять при 20-100°C, більш переважно, при 50-80°C.

Апротонний біполярний розчинник, який використовують для кристалізації кінцевого продукту, переважно, являє собою ацетонітрил, або в якості апротонного розчинника можна використовувати аліфатичні вуглеводні з лінійним або розгалуженим вуглецевим ланцюгом або циклічні аліфатичні вуглеводні, так само як в інших випадках, у якості протонного розчинника можна використовувати вторинний бутиловий спирт.

Дану реакцію можна проводити в будь-якому C₁-C₄ спирті нормальної будівлі, проте, якщо вуглецевий ланцюг більш довгий, то для детритилування потрібна більша кількість часу і досягається менший вихід цільового продукту. Найкращі умови проведення реакції досягаються при використанні метанолу. У цьому випадку через кілька годин проведення реакції може бути досягнутий вихід порядку 95%.

Якщо н-бутанол використовують у реакції перетворення (III)→(I) при 80°C протягом 15-20 годин, то може бути досягнутий вихід цільового продукту вище 80%.

Неполярний тритилалкіловий ефір формули (V), отриманий у якості побічного продукту, має низьку розчинність у використовуваному спирті і, внаслідок цього, може бути видалений із реакційного середовища, головним чином, шляхом фільтрації. Лозартан калію високої чистоти може бути виділений із спиртового фільтрата в результаті заміни розчинника з високим виходом. Після випарювання спирту шляхом дистиляції для перекристалізації також можуть бути використані апротонні неполярні розчинники (наприклад, циклогексан, гептан), слабопротонні вторинні спирти, такі як втор-бутанол і, що є несподіваним, апротонний біполярний ацетонітрил.

Вихідний матеріал, 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанол формули (III) може бути синтезований у відповідності зі способом, описаним у літературі: J. Med. Chem. 1991, 34, 2525-2547, і J. Org. Chem. 1994, 59, 6391-6394.

Переваги способу, відповідно до даного винаходу, можуть бути підсумовані таким чином: тритиловий спирт формули (IV), що утворюється в якості побічного продукту у відомій реакції кислотного детритилування у водяному середовищі, являє собою полярний продукт і тому може бути відділений від також полярного лозартану калію лише при істотних втратах бажаної сполуки. У відомих способах для відділення сполуки формули (II), що утворилася, від тритилового спирту необхідно використовувати операції (екстракції, фільтрації), які є трудомісткими. Відповідно до заявленого способу, можна уникнути проведення трудомісткої стадії азеотропної дистиляції, що проводиться після одержання солі калію у водяному середовищі.

Інша перевага заявленого способу полягає в тому, що після каталізованої основою реакції детритилування, що протікає в середовищі спиртів із коротким ланцюгом, переважно, у метанолі, практично з кількісним виходом, со значенням розчинності, яке відрізняється майже на порядок, між

отриманим тритилалкіловим ефіром і полярним лозартаном калію, у обраному належним чином, апротонному розчиннику, роблять можливим виділення чистої нерозчинної сполуки формули (I) із високим виходом без утворення сполуки формули (II).

Даний винахід ілюструється прикладами, що не обмежують область застосування винаходу:

Приклад 1 Синтез лозартану калію формули (I)

У 500мл колбі в атмосфері азоту протягом 30 хвилин при температурі кипіння зі зворотним холодильником нагрівали суміш 175мл сухого метанолу, 20г (0,026моля) сольвату 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанолу і метил-ізобутилкетону і 1,46г (0,026моля) гідроксиду калію в 25мл метанолу. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, оброблювали 0,6г деревного вугілля і фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували до об'єму 30-35мл при зниженому тиску і після додавання 85мл ацетонітрилу знову концентрували до об'єму 30-35мл. Після додавання ще 85мл ацетонітрилу отриманий розчин концентрували до об'єму 60-65мл. Суспензію перемішували при температурі 0-(+) $^{\circ}\text{C}$ протягом 2 годин, осаджені кристали відфільтровували, тричі промивали 30мл холодного ацетонітрилу і сушили при 70°C і одержували 11,5г (94%) вказаної вище сполуки. Т.пл.: $262-264^{\circ}\text{C}$.

Приклад 2

Синтез лозартану калію формули (I)

У 500мл колбі в атмосфері азоту протягом 3 годин при температурі кипіння зі зворотним холодильником, нагрівали суміш 180мл сухого метанолу, 20г (0,026моля) сольвату 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанолу і метил-ізобутилкетону і 0,1г (0,00178моля) гідроксиду калію. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і після додавання 1,35г (0,0241моля) гідроксиду калію в 10мл метанолу оброблювали 0,5г деревного вугілля й отриману суміш фільтрували. Фільтрат концентрували до об'єму 30мл при зниженому тиску і після додавання 80мл ацетонітрилу знову концентрували до об'єму 35мл. Після додавання додаткової кількості ацетонітрилу (85мл) отриману суспензію охолоджували до 0°C , осаджені кристали відфільтровували після 1 годинного перемішування, двічі промивали 30мл холодного ацетонітрилу і сушили при 70°C і одержували 11,3г (93,4%) вказаної вище сполуки.

Т.пл.: $261-263^{\circ}\text{C}$.

Приклад 3

Синтез лозартану калію формули (I)

Суміш, що містить 200мл сухого етанолу, 20г (0,026моля) сольвату 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанолу і метилізобутилкетону і 1,45г (0,026моля) гідроксиду калію, протягом 9 годин кип'ятили зі зворотним холодильником у колбі ємністю 500мл, оброблювали 0,5г деревного вугілля і фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували до об'єму 30мл при зниженому тиску і після додавання 150мл ацетонітрилу знову концентрували до об'єму 60мл. Отриману суспензію перемішували при 0°C протягом 1 години, осаджені кристали відфільтровували, двічі промивали 25мл холодного ацетонітрилу і сушили при 70°C і одержували 10,6г (88%) вказаної вище сполуки.

Т.пл.: $262-264^{\circ}\text{C}$.

Приклад 4

Синтез лозартану калію формули (I)

Суміш, що містить 100мл н-бутанолу, 7,64г (0,01моля) сольвату 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанолу і метилізобутилкетону і 0,56г (0,01моля) гідроксиду калію, протягом 20 годин перемішували при 80°C у колбі ємністю 250мл, оброблювали 0,5г деревного вугілля і фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували до об'єму 10мл при зниженому тиску і після додавання 100мл ацетонітрилу знову концентрували до об'єму 60мл. Отриману суспензію перемішували при 0°C протягом 1 години, осаджені кристали відфільтровували, двічі промивали 25мл холодного ацетонітрилу і сушили при 70°C і одержували 3,78г (82%) вказаної вище сполуки.

Т.пл.: $263-265^{\circ}\text{C}$.

Приклад 5

Синтез лозартану калію формули (I)

Суміш, що містить 200мл сухого метанолу, 20г (0,026моля) сольвату 2-н-бутил-4-хлор-1-[(2'-(2-трифенілметил-2Н-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл)метил]-1Н-імідазол-4-метанолу і метилізобутилкетону і 1,45г (0,026моля) гідроксиду калію, протягом 3 годин кип'ятили зі зворотним холодильником у колбі ємністю 500мл, оброблювали 0,4г деревного вугілля і фільтрували при кімнатній температурі. Отриманий фільтрат концентрували до об'єму 30мл при зниженому тиску і після додавання 160мл гептану знову концентрували до об'єму 130мл. Отриману суспензію перемішували при 0°C протягом 2 годин, осаджені кристали відфільтровували, промивали холодним гептаном і сушили при 70°C і одержували 11,3г (92,5%) вказаної вище сполуки. Т.пл.: $263-265^{\circ}\text{C}$.

Приклад 6

Синтез лозартану калію формули (I)

Метанольний фільтрат, отриманий за методикою приклада 5, концентрували до об'єму 30мл при зниженому тиску і після додавання 150мл гексану, знову концентрували до об'єму 100мл. Отриману суспензію перемішували протягом 1 години при 0°C , осаджені кристали фільтрували, промивали холодним гексаном і сушили і отримували 11,5г (94,1%) вказаної вище сполуки.

Т.пл.: $262-264^{\circ}\text{C}$.