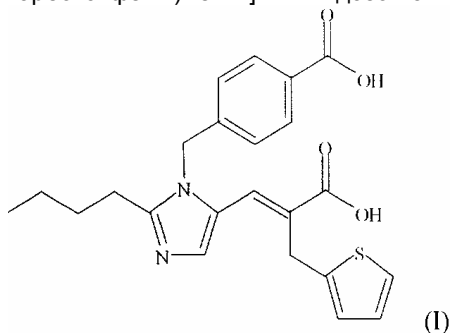


Даний винахід стосується способу одержання епросартану. Ця сполука описана в патенті США №5185351, як антагоніст рецептору ангіотензину II, який корисний при лікуванні гіпертонії, застійної серцевої недостатності та ниркової недостатності.

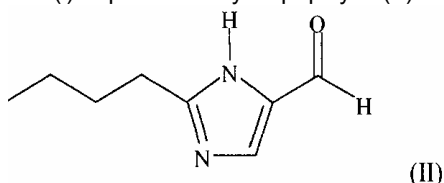
Патент США №5185351 описує процес одержання імідазольних сполук а саме одержання епросартану. Хоча процеси виробництва імідазолів, описані в цьому патенті, були заявлені в ньому, існувала необхідність вдосконалити ці процеси для одержання сполук, таких як епросартан, в комерційному масштабі.

Нині було виявлено, що епросартан може бути одержаний в три стадії. Ці стадії такі: (Стадія 1) ділянкоселективний захист 2-н-бутил-4-формілімідазолу; (Стадія 2) реакція між продуктом Стадії 1 і моно- C_{1-4} алкільним ефіром (2-тієнілметил)-пропандіолової кислоти; і (Стадія 3) утворення четвертинної солі з наступною обробкою основою і підкислюванням. Ефективність цієї послідовності синтезу, якість 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]метиле]-2-тієнпропанову кислоту, сполуку формули (I):

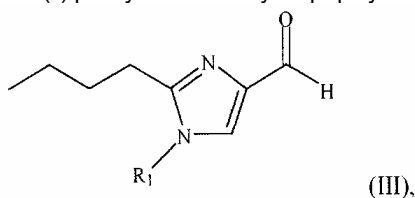


або її фармацевтично прийнятну сіль, який включає стадії:
(i) обробки сполуки формули (II):

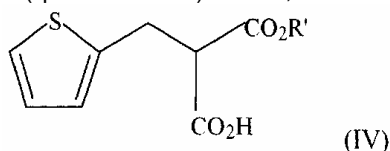


основою з наступною реакцією з ділянкоселективним азотозахисним реагентом, таким як C_{1-4} алкілефірна похідна акрилової кислоти;

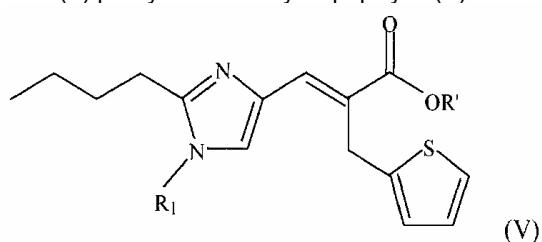
(ii) реагування сполуки формули (III):



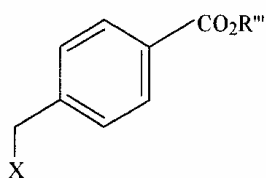
де R_1 є азотозахисна група, яка складається або (1) з етиленового містку, то сполучає азот з електроновідтягувальною групою, такою як ефірна ($COOR''$, де $R'' = C_{1-4}$ алкіл), кислотна, карбонільна, нітрильна, сульфорова або сульфокидна групи. або (2) з метиленового містку, що сполучає азот з півалатною 2-(триметилсиліл)етокси-, метокси-, трет-бутокси- або бензилоксигрупою, із сполукою формули (IV):



де R' є C_{1-4} алкіл, в присутності каталізатора;
і (iii) реагування сполуки формули (V):



де R' і R_1 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 температурах;

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

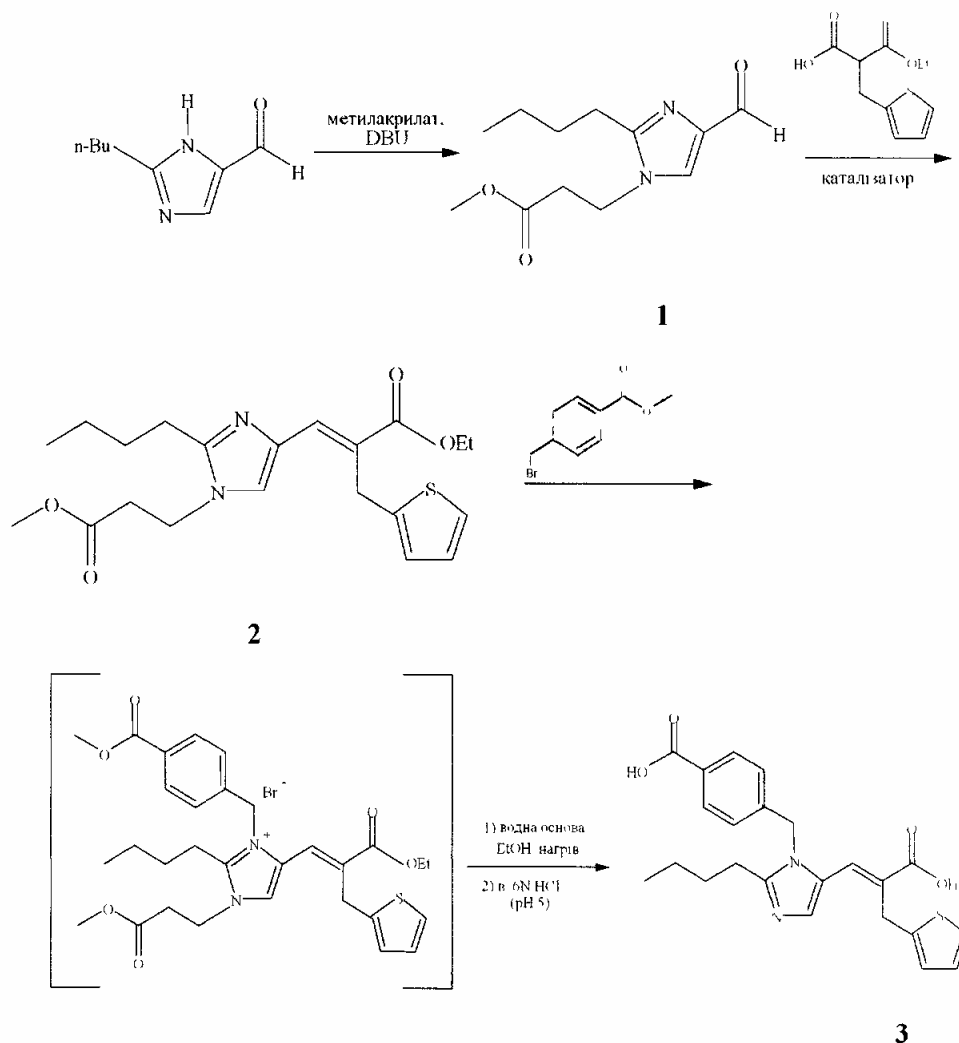
Кисотно-адитивні солі формули (I) утворюють з відповідними неорганічними чи органічними кислотами методами, відомими в цій області техніки. Показаними прикладами придатних кислот є малеїнова, фумарова, оцтова, бурштинова, соляна, бромистоводнева, сірчана, фосфорна або метансульфонова. Переважною фармацевтичне прийнятною кислотно-адитивною сіллю сполуки формули (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 NH₄⁺.

Тут під C₁₋₄алкіл розуміємо алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, розгалуджену або не розгалуджену. C₁₋₄ алкіл включає метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил і t-бутил. Переважною R' C₁₋₄алкільною групою є етил, переважною R'' C₁₋₄алкільною групою є етил або метил, і переважною R''' C₁₋₄алкільною групою є етил або метил.

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

СХЕМА I



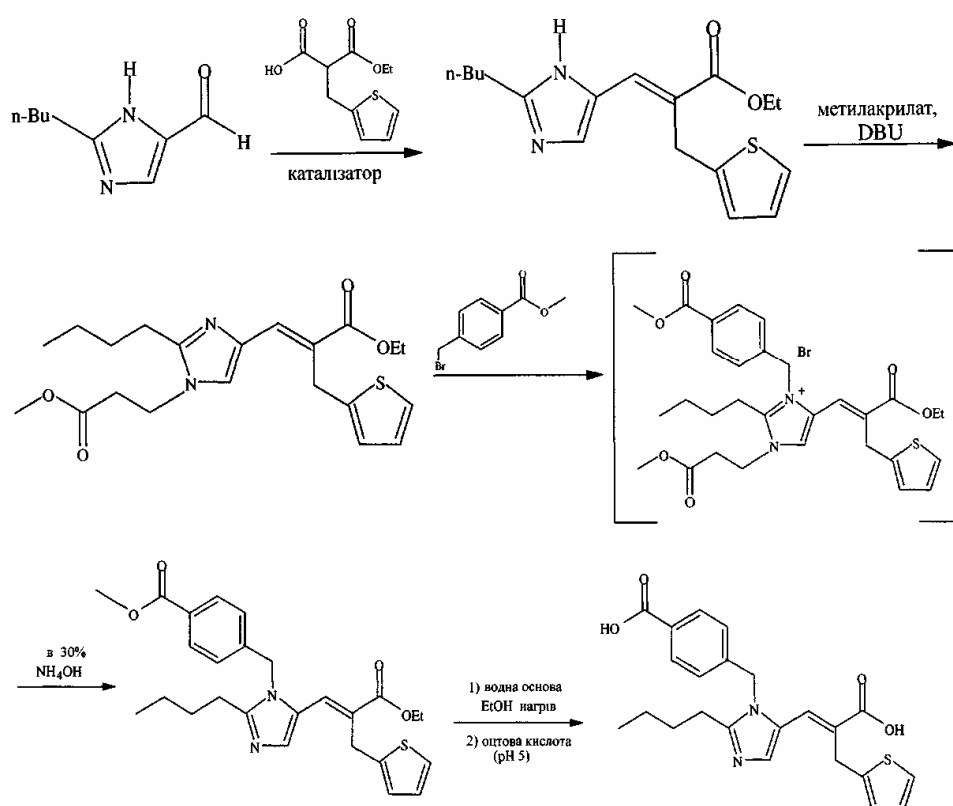
3

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 найменше 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 пропіонат піперидинію в надлишку пропіонової 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 температуру 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) 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-н-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.

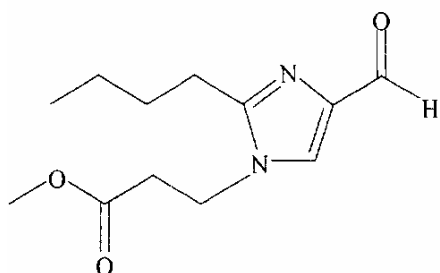
До обсягу даного винаходу входять також нові проміжні продукти, що використовуються для одержання епросартану. Ці проміжні продукти були описані вище.

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

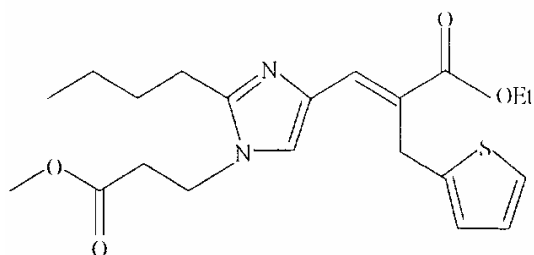
Приклад 1

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



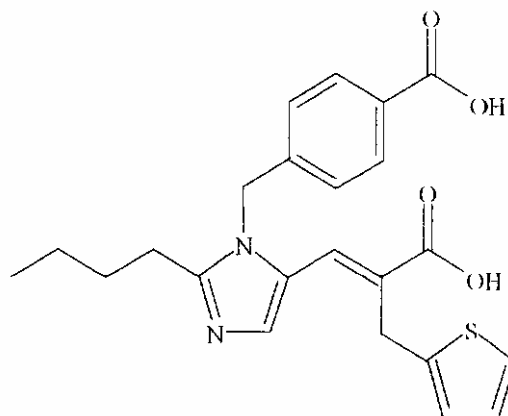
Стадія 1: Одержання

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 50-60°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 дистиляцією 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 бежевого 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.