

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007129814/04, 02.02.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.02.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.02.2005 DE 10 2005 005 047.6

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2009 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 27.02.2011 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2099330 C1, 20.12.1997. RU 2017733 C1,
15.08.1994. RU 2067581 C1, 10.10.1996. EP
253310 A, 20.01.1988. R.M.Keenan et al J.Med.
Chem.? 1993,36,1880-1892. S.C.Shilcrat et.al. J
Org.Chem. 1997, 62, 8449-8454. EP 0291969 A2,
23.11.1988. WO 03/093262 A2, 13.11.2003. US
5225428 A, 06.07.1993.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.09.2007(86) Заявка РСТ:
DE 2006/000164 (02.02.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/081807 (10.08.2006)

Адрес для переписки:

107078, Москва, Красноворотский пр-д, 3,
стр.1, к.18, ООО Патентно-правовая фирма
"Искона-П", пат.пов. Е.А.Гавриловой, рег.
№ 50

(72) Автор(ы):

ВАНГ Йапинг (CN),
ЛИ Йонганг (CN),
ЛИ Йулин (CN),
ЖЕНГ Гуоджун (CN),
ЛИ Йи (CN)

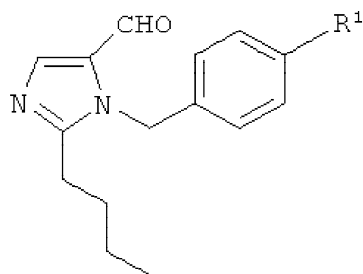
(73) Патентообладатель(и):

РАЦИОФАРМ ГмбХ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛОСАРТАНА

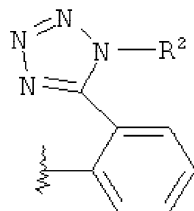
(57) Реферат:

Описывается способ получения соединения
общей формулы I



I

где R¹ означает радикал общей формулы II:



II

где R² - защитная группа тетразола, которое является новым промежуточным соединением при получении лосартана - 2-н-бутил-4-хлор-5-гидроксиметил-1-{[2'-(1 Н-тетразол-5-ил)бифенил-4]метил}-имидазола, и способ получения лосартана, исходя из соединения I путем восстановления формильной группы с последующим введением атома хлора в имидазольное кольцо и снятием защитной группы R². Описываемый способ обеспечивает достижение высокого выхода целевого продукта из доступных исходных и промежуточных соединений в технических масштабах. 2 н. и 7 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2007129814/04, 02.02.2006**(24) Effective date for property rights:
02.02.2006

Priority:

(30) Priority:
03.02.2005 DE 10 2005 005 047.6(43) Application published: **10.03.2009 Bull. 7**(45) Date of publication: **27.02.2011 Bull. 6**(85) Commencement of national phase: **03.09.2007**(86) PCT application:
DE 2006/000164 (02.02.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/081807 (10.08.2006)

Mail address:

**107078, Moskva, Krasnovorotskij pr-d, 3, str.1,
k.18, OOO Patentno-pravovaja firma "Iskona-II",
pat.pov. E.A.Gavrilovoj, reg. № 50**

(72) Inventor(s):

**VANG Japing (CN),
LI Jongang (CN),
LI Julin (CN),
ZhENG Guodzhun (CN),
LI Ji (CN)**

(73) Proprietor(s):

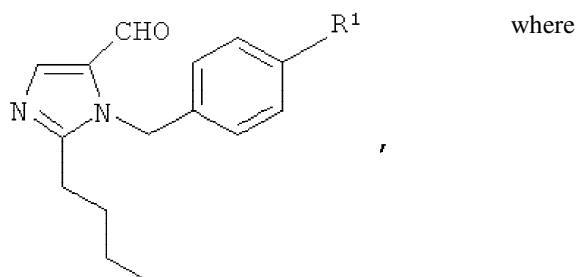
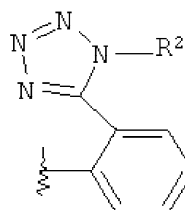
RATsIOFARM GmbKh (DE)

(54) METHOD OF PRODUCING LOSARTAN

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described is a method of producing a compound of general formula I

 R^1 denotes a radical of formula II:where R^2 is a protective

tetrazole group which is a novel intermediate compound when producing losartan - 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4}methyl}-imidazole, and a method of producing losartan based on compound I by reducing the formyl group and then adding a chlorine atom to the imidazole ring and removing the protective R^2 group.

EFFECT: method ensures high output of the end product from available starting and intermediate compounds on an industrial scale.

RU 2412940 C2

RU 2412940 C2

Изобретение относится к новому способу получения лосартана, производного имидазола с химическим названием 2-н-бутил-4-хлор-5-гидроксиметил-1-{[2'-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-]метил}имидазол, а также его фармакологически эффективными солям. Кроме того, изобретение относится к новым промежуточным продуктам, которые подходят для получения лосартана, а также к новым способам получения промежуточных соединений, которые подходят для получения лосартана.

Лосартан и эффективные и экономические способы его получения представляют большой интерес, так как лосартан оказался потенциальным эффективным веществом для борьбы с высоким кровяным давлением у млекопитающих, включая человека, и появляющимися в результате этого заболеваниями.

Лосартан и его получение были описаны впервые в ЕР-А-253310. Синтез включал в качестве существенной стадии N-алкилирование, реакцию имидазола, например, с производным бромметил-бифенила (ЕР 253310 В1, стр.213, п.6).

В ЕР-А-291969 описаны тритил-защищенные производные тетразола, которые подходят для получения лосартана.

В WO 03/093262 описано получение лосартана из тритил-защищенных производных тетразола путем отщепления защитных групп.

Получение лосартан-калия, его обычной формы, имеющейся в продаже, из лосартана описывалось неоднократно (ср., например, ЕР 324377 А, стр.191, пример 316, ч.D и WO 95/17396, стр.18, пример 4 и стр.24, пример 9, стадия С).

Названные выше пути синтеза можно, однако, улучшить для получения лосартана в промышленных масштабах, так как общий выход оставляет желать лучшего.

Все этапы синтеза являются общими, сначала получают производное 1-Н-имидазола, которое затем алкилируют в 1 положении. При такой реакции имеется возможность образования двух изомеров в зависимости от того, какой из двух атомов азота алкилируется.

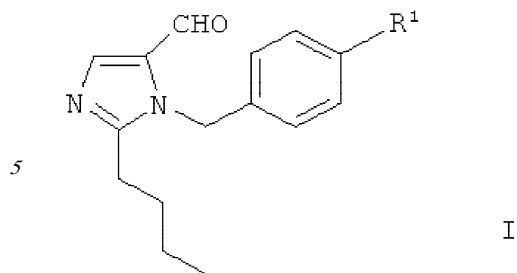
Из J. Org. Chem. 1997 62(24), 8449-8454 (см. таблицу 1) известно целевое строение производного имидазола, алкилированного в 1 положении, из N-однозамещенного амидина. О получении подходящих предварительных стадий для синтеза лосартана, однако, не говорилось.

Поэтому задачей было найти новые способы синтеза и приготовить промежуточные продукты для получения лосартана и его фармакологически эффективных солей. В частности, задачей изобретения являются новые способы синтеза и приготовление промежуточных продуктов для получения лосартана и его фармакологически эффективных солей, с помощью которых лосартан можно получить с высоким общим выходом продукта.

Кроме того, задачей изобретения являются новые способы синтеза и приготовление промежуточных продуктов для получения лосартана и его фармакологически эффективных солей, которые можно получить в технических масштабах, используя незначительную аппаратуру. Кроме того, должны использоваться промышленно хорошо подходящие исходные вещества, а токсичные вещества или вещества с обязательной маркировкой не должны применяться.

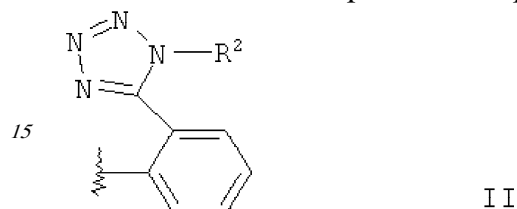
В связи с этим были найдены описанные объекты.

Центральным аспектом изобретения является получение соединения общей формулы I



10 где R^1 обозначает радикал R^{1a} или радикал R^{1b} .

В отношении R^{1a} речь идет о радикале общей формулы II,



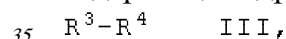
где R^2 обозначает защитную группу тетразола.

20 В общей формуле II «линия в виде змейки» обозначает точку присоединения, например к соединению согласно общей формуле I.

Подходящие защитные группы тетразола в радикале приведенной выше общей формулы II известны из EP-A-291969 и WO 03/093262 (ср., там заместитель триарилметил в соединении общей формулы (II)). Подходящими защитными группами тетразола являются, в частности, трифенилметил или трет-бутил.

Что касается радикала R^{1b} общей формулы I, то речь идет о радикале, который находится в состоянии связать группу фенилена соединения общей формулы I при помощи С-С-связи с другой группой арила.

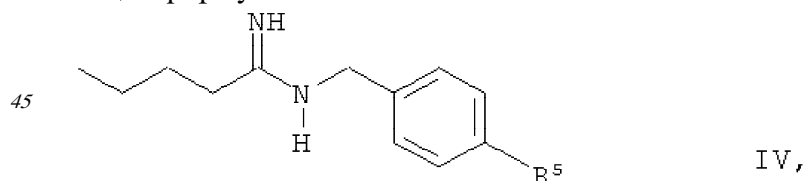
30 Что касается радикала R^{1b} общей формулы I, то речь идет о радикале, который в состоянии связать группу фенилена соединения общей формулы I путем реакции с дополнительным радикалом R^3 , компонент соединения общей формулы III, содержащего другую единицу фенилена,



где R^4 обозначает радикал общей формулы II,

при образовании С-С-связи между группой фенилена соединения общей формулы I и группой фенилена соединения общей формулы III. С-С-связь возникает при этом обычно при отщеплении радикалов R^{1b} и R^3 .

40 Соединение общей формулы I получают в результате реакции обмена соединения общей формулы IV

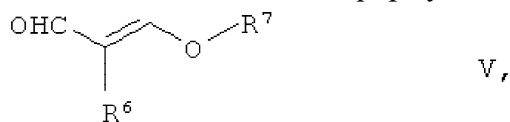


где R^5

50 - в случае, если R^1 в формуле I является радикалом R^{1a} , обозначает радикал общей формулы II, и

- в случае, если R^1 в формуле является радикалом R^{1b} , имеет то же значение, что и радикал R^{1b} в формуле I,

с соединением общей формулы V,



где R^6 является галогеном из группы Cl, Br, I, предпочтительно Br, а R^7 обозначает разветвленную или неразветвленную группу C_1 - C_6 -алкила, предпочтительно группу изопропила.

Описанную выше реакцию (реакция взаимодействия соединения общей формулы IV с соединением общей формулы V) проводят предпочтительно в присутствии основания Бренстеда, в частности слабого основания Бренстеда. Подходящими основаниями Бренстеда являются щелочные карбонаты или щелочные гидрогенкарбонаты, например карбонат натрия, карбонат калия или бикарбонат натрия. Предпочтительным является карбонат калия.

Реакция проходит предпочтительно в двухфазной системе, при которой одна фаза образуется из водного раствора, а другая фаза образуется из раствора, который включает в себя органический растворитель, смешиваемый с водой не бесконечно. Примерами подходящих растворителей являются толуол, хлористый метилен, хлороформ или их смеси.

Реакция взаимодействия соединения общей формулы IV с соединением общей формулы V происходит обычно в молярном отношении 0,5-2:1, в пересчете на молярные количества соединения общей формулы IV к соединению общей формулы V.

Время реакции составляет, в общем, от 0,1 до 20 часов, предпочтительно от 5 до 15 часов.

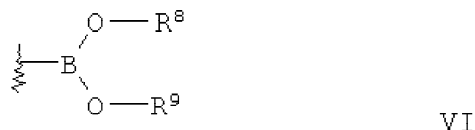
Ниже радикал R^{1b} , который может присутствовать как в соединениях общей формулы I, так и в соединениях общей формулы IV (как радикал R^5), будет описан более подробно.

Предпочтительно радикал R^{1b} соединения общей формулы I или радикал R^5 в соединении общей формулы IV является радикалом, который в состоянии реагировать с радикалом R^3 при образовании C-C-связи. В частности радикал R^{1b} соединения общей формулы I или радикал R^5 в соединении общей формулы IV является радикалом, который в состоянии реагировать с радикалом R^3 в реакциях Сузуки, Сталла или Гриньяра.

Понятия «реакция Сузуки», «реакция Сталла» или «реакция Гриньяра» известны любому специалисту и описаны, например, в Chem. Rev. 2002, 102(5), 1359-1470.

Особенно предпочтительны следующие значения радикала R^{1b} в соединении общей формулы I или радикала R^5 в соединении общей формулы IV:

- галоген, в частности бром,
- радикал общей формулы VI



где R^8 и R^9 обозначают водород, группу C_1 - C_6 -алкила или вместе обозначают группу C_1 - C_6 -алкила,

- радикал триалкил-олова, причем предпочтительно «алкил» обозначает C_1 - C_{12} , в частности радикал C_1 - C_6 -алкила, или

- если в способе используют соединение общей формулы I с радикалом R^{1b} , то радикал магний(II)галогенида,

и причем,

если R^{1b} и R^5 обозначают галоген, R^3 обозначает радикал общей формулы VI, радикал триалкил-олова или если в способе используют соединение общей формулы I с радикалом R^{1b} , то радикал магний(II)галогенида и наоборот.

В группе общей формулы VI радикал R^8 и R^9 вместе обозначают предпочтительно 2,3-диметилбутан-2,3-диил.

Кроме того, особенно предпочтительно выбрать радикал R^3 общей формулы III из группы, включающей следующие радикалы:

- галоген, предпочтительно бром,

- радикал общей формулы VI,

- в радикале триалкил-олова, причем предпочтительно «алкил» обозначает C_1 - C_6 , в частности радикал C_1 - C_6 -алкила, или

- радикал магний(II)галогенида, предпочтительно радикал магний(II)бромид, однако при следующем условии, что радикалы R^{1b} и R^5 , с одной стороны, и

радикал R^3 , с другой стороны, выбирают так, что радикал R^{1b} и радикал R^5 , с одной стороны, и радикал R^3 , с другой стороны, представляют собой дополнительные радикалы, т.е. образуют дополнительную пару, которые могут желаемым образом вступать друг с другом в реакцию взаимодействия.

Таким образом, радикалы R^{1b} и R^3 или R^5 и R^3 выбирают так, что они образуют дополнительные пары. Предпочтительными дополнительными парами являются:

а) галоген и радикал общей формулы VI, так как они могут, например, вступать друг с другом в реакции Сузуки;

б) галоген и радикал триалкил-олова, причем предпочтительно «алкил» стоит вместо радикала C_1 - C_{12} -алкила, в частности C_1 - C_6 -алкила, так как они могут, например, вступать друг с другом в реакции Сталла;

с) галоген или радикал магний(II)галогенида, так как они могут, например, вступать друг с другом в реакции Гриньяра.

Галоген обозначает предпочтительно бром и радикал магний(II)галогенида, предпочтительно радикал магний(II)бромид.

В реакциях Сузуки, Сталла или Гриньяра, которые можно применять в заявленных способах, используют выгодным образом один или несколько катализаторов.

Катализаторами могут быть один или несколько переходных металлов, в частности марганец, хром, железо, кобальт, никель или палладий. Предпочтительно применяемыми соединениями являются те, которые выбраны из группы $MnCl_2$, $CrCl_3$, $FeCl_2$, $Fe(acac)_3$, $FeCl_3$, $Fe(salen)Cl$, $NiCl_2(PPh_3)_2$, $CoCl_2(dppe)$, $CoCl_2(dpph)$, $Co(acac)_2$, $CoCl_2(dppb)$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ или $Pd(PPh_3)_4$.

Выгодным образом катализаторы применяют вместе с активаторами и/или стабилизаторами. Активатор переводит атомы металла катализаторов в нулевую стадию окисления, а стабилизатор стабилизирует атомы металла катализаторов в нулевой стадии окисления. Примерами таких активаторов являются цинк (предпочтительно в виде цинкового порошка), боргидрид натрия, гидрид лития-алюминия или органические соединения алюминия, магния или лития (предпочтительно бутиллитий или DIBAL). Примерами таких стабилизаторов являются льюисные основания, предпочтительно фосфаны, особенно предпочтительно триарилфосфаны и триалкилфосфаны, в частности трифенилфосфан.

В реакции Сузуки особенно предпочитают палладиевый катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Она происходит предпочтительно в присутствии слабого основания Бренстеда, такого как карбонат щелочного металла. Выгодным образом реакцию проводят в двухфазной системе, при которой одна фаза образована из водного раствора, а другая - из раствора, который содержит органический растворитель, смешиваемый с водой не бесконечно, такой как бензол, толуол, ксилол, хлористый метилен или хлороформ.

В реакции Сталла особенно предпочитают палладиевый катализатор, например $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Реакция происходит предпочтительно при повышенной температуре, предпочтительно при температурах от 50°C и до температуры кипения растворителя. Выгодным образом реакцию проводят в присутствии сокатализатора, такого как CuI (йодид меди) или CuO (оксид меди). Реакцию ведут предпочтительно в инертных растворителях, таких как, например, толуол, ксилол, диметоксиэтан, диметилформамид, тетрагидрофуран или диоксан.

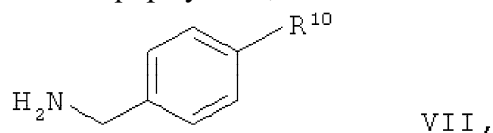
В реакции Гриньяра с особым предпочтением применяют палладиевый катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ или $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Реакцию ведут предпочтительно в полярных, непротонных растворителях, таких как, например, тетрагидрофуран, простой диэтиловый эфир или диоксан.

Соединения общей формулы I получают, в общем, так, как это было описано выше, т.е. в результате реакции взаимодействия соединения общей формулы IV с соединениями общей формулы V. В зависимости от вида радикала R^1 и R^5 предпочитают различный порядок синтеза.

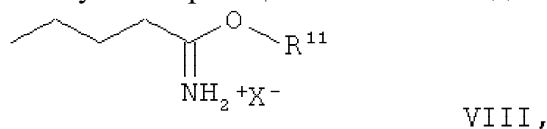
В рамках данного изобретения более подробно описываются три предпочтительных типа синтеза, обозначенные как тип синтеза А, тип синтеза В и тип синтеза С.

Тип синтеза А описывает случай, когда R^5 в соединениях общей формулы IV обозначает радикал общей формулы II. (Это значит, что группа с R^5 в формуле IV соответствует группе R^{1a} в формуле I.)

В общем, получение соединения общей формулы IV, где R^5 обозначает радикал общей формулы II, когда соединение общей формулы VII



40 в которой R^{10} обозначает радикал формулы II, вступает в реакцию обмена с соединением общей формулы VIII



45 где R^{11} обозначает радикал C_1 - C_{12} -алкила и X^- обозначает анион минеральной кислоты,

происходит в присутствии основания Бренстеда.

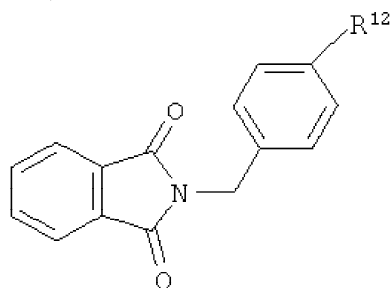
50 Реакцию проводят обычно в подходящем инертном растворителе, например алифатическом спирте, таком как этанол. В качестве основания Бренстеда подходит, например, третич. алифатический амин, например триэтиламин, для нейтрализации.

Реакция взаимодействия происходит обычно в молярном отношении 0,3-3:1, в пересчете на молярное количество соединения общей формулы VII в отношении к

соединению общей формулы VIII. Продолжительность реакции составляет, в общем, от 0,1 до 20 часов, предпочтительно от 5 до 15 часов.

Особенно выгодным образом происходит получение соединения общей формулы VII, когда:

1) готовят соединение общей формулы IX



IX,

в которой R^{12} представляет собой радикал общей формулы II, и

2) из соединения общей формулы IX в условиях, обычных для реакции Габриеля, получают соединение общей формулы VII. Для этого соединение общей формулы IX вступает в реакцию взаимодействия, например, с гидразингидратом в спиртовом растворе.

Получение соединения общей формулы IX известно, например, из Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, 3(4), 757-760 (обозначено там как соединение 20).

Получение соединения общей формулы VIII известно, например, из J. Org. Chem. 1999, 64(22), 8084-8089.

Способ синтеза В описывает случай, когда R^5 в соединениях общей формулы IV обозначает атом галогена, в частности бром. (Это значит, что радикал R^5 в формуле IV соответствует радикалу R^{1b} в формуле I.)

Для получения соединения общей формулы IV, в которой R^5 обозначает галоген, проводят реакцию взаимодействия предпочтительно производного бензиламина, замещенного в пара-положении атомом галогена (т.е. соединение, которое соответствует общей формуле VII), с соединением общей формулы VIII предпочтительно в присутствии основания Бренстеда. Для условий такого взаимодействия подходит то же, что и для получения соединения общей формулы IV, в которой R^5 обозначает радикал общей формулы II.

Производное бензиламина, замещенного в пара-положении атомом галогена, очень просто получают в реакции Габриеля при условиях, обычных для реакции Габриеля с фталимидом из бензилгалогенида, замещенного в пара-положении атомом галогена, предпочтительно бромом, предпочтительно пара-бромбензилбромидом.

При типе синтеза В реакция взаимодействия соединения общей формулы IV с соединением общей формулы V приводит к получению соединения общей формулы I, причем в отношении радикала R^1 речь идет о радикале R^{1b} .

В одной из предпочтительных форм выполнения полученное соединение общей формулы I с радикалом R^{1b} переводится в результате вышеописанной реакции сочетания C-C в соединение общей формулы I с радикалом R^{1a} .

Получение соединения общей формулы I с радикалом R^{1a} происходит предпочтительно так, что соединение общей формулы I, в котором R^{1b} обозначает галоген, предпочтительно бромид, вступает в реакцию взаимодействия с соединением общей формулы III, в которой R^3 обозначает радикал общей формулы VI, радикал триалкил-олова или радикал магний(II)галогенида, при условиях, которые являются

обычными для реакций Сузуки, Сталла или Гриньяра.

Способ синтеза С описывает случай, когда R^5 в соединениях общей формулы IV обозначает радикал общей формулы VI. (Это значит, что радикал R^5 в формуле IV соответствует радикалу R^{1b} в формуле I.)

Получение соединения общей формулы IV, в которой R^5 обозначает радикал общей формулы VI, происходит предпочтительно так, что производное бензиламина, замещенное в пара-положении радикалом R^5 общей формулы, вступает в реакцию взаимодействия с соединением общей формулы VIII предпочтительно в присутствии основания Бренстеда.

Производное бензиламина, замещенное в пара-положении радикалом R^5 общей формулы VI, получают, в общем, в результате реакции Габриэля при обычных для нее условиях с фталимидом из бензилгалогенида, замещенного в пара-положении радикалом R^5 общей формулы VI, предпочтительно бензилбромидом, замещенным радикалом R^5 общей формулы VI.

При типе синтеза С реакция взаимодействия соединения общей формулы IV с соединением общей формулы V приводит к получению соединения общей формулы I, причем в смысле радикала R^1 речь идет о радикале R^{1b} .

В предпочтительном варианте выполнения полученное соединение общей формулы I с радикалом R^{1b} переводят с помощью описанной выше реакции сочетания C-C в соединение общей формулы I с радикалом R^{1a} .

Соединение общей формулы I, в которой R^1 обозначает радикал общей формулы II, получают по особенно предпочтительному методу, проводя реакцию взаимодействия соединения общей формулы I, в которой R^{1b} обозначает радикал общей формулы VI, с соединением общей формулы III, в которой R^3 обозначает галоген, предпочтительно бром, при условиях, обычных для реакции Сузуки.

В том случае, если в общей формуле IV R^5 обозначает триалкил-олово или радикал $MgHal$, то предпочитают такое течение реакции, которое описано в синтезе С.

Другим аспектом изобретения является получение производного имидазола, в котором, по меньшей мере, один атом углерода имидазольного кольца замещен хлором (производное имидазола А), когда проводят реакцию взаимодействия между имидазолом или производным имидазола, который, по меньшей мере, в одном атоме углерода имидазольного кольца имеет атом водорода (производное имидазола В), и $CeCl_3$ и солью щелочного металла гипогалогеновой кислоты.

В качестве производного имидазола (А) предпочтительно получают соединение, которое в атоме углерода имидазольного кольца в 4-м или 5-м положении или в двух названных положениях замещено хлором, и причем в качестве производного имидазола (В) применяют соединение, в котором атом углерода имидазольного кольца в 4-м или 5-м положении или в обоих указанных положениях имеет еще атом водорода.

Особенно хорошо этот метод хлорирования подходит для получения производного лосартана, когда атом водорода тетразольной группы заменен терразольной защитной группой, причем в качестве производного имидазола (В) применяют соединение общей формулы XI.

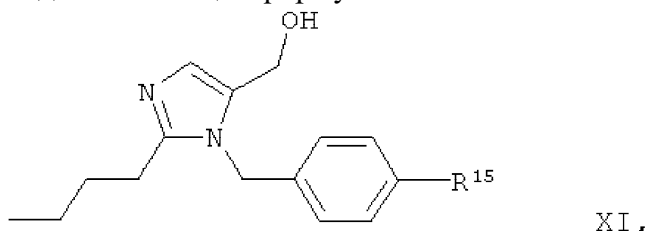
$CeCl_3$ и соль щелочного металла гипогалогеновой кислоты используют в стехиометрических количествах или в избытке. В качестве соли щелочного металла гипогалогеновой кислоты используют выгодным образом соль калия или натрия. В

качестве соли щелочного металла гипогалогеновой кислоты используют выгодным образом соль щелочного металла гипохлорной кислоты.

Заявленная реакция хлорирования проводится обычно в 2-фазной системе, когда одна фаза образуется из водного раствора, а другая фаза образуется из раствора, который содержит органический растворитель, который смешивается с водой не бесконечно, например хлористый метилен, хлороформ или толуол.

Лосартан или его фармакологически эффективную соль можно очень просто получить из соединения общей формулы I с радикалом R^{1a} ,

а) получив на стадии (а) из соединения общей формулы I с радикалом R^{1a} соединение общей формулы XI



в которой R^{15} обозначает радикал общей формулы II, восстанавливая группу формила, которой замещена имидазольная группа, в группу гидроксиметила,

б) заменяя на стадии б) еще оставшийся единственный атом водорода в имидазольной группе полученного на стадии а) соединения хлором, и

с) отщепляя на стадии с) в соединении, полученном на стадии б), защитную группу тетразола и, при необходимости,

д) получая из лосартана его фармакологически эффективные соли, например соль калия.

Восстановление группы формила на стадии (а) может происходить обычным образом. Предпочтительно восстановление группы формила на стадии (а) происходит с помощью боргидрида натрия или гидрида лития-алюминия.

Хлорирование на стадии (б) может происходить обычным образом.

Предпочтительно стадию (б) выполняют с применением описанного выше способа хлорирования, т.е. с применением $SeCl_3$.

Стадию (с) выполняют обычным образом, как это описано в WO 03/093262.

Отщепление особенно предпочтительной защитной группы трифенилметила происходит так, что, например, раствор соединения, полученного на стадии (б), обрабатывают разбавленной минеральной кислотой, предпочтительно хлористоводородной кислотой.

Получение фармакологически эффективной соли лосартана, например лосартан-калия (стадия (д)), описано, например, в EP 324377 A, стр.191, пример 316, часть D и в WO 95/17396, стр.18, пример 4 и стр.24, пример 9, стадия C.

Далее способы синтеза А, В и С, описанные выше, раскрываются более подробно.

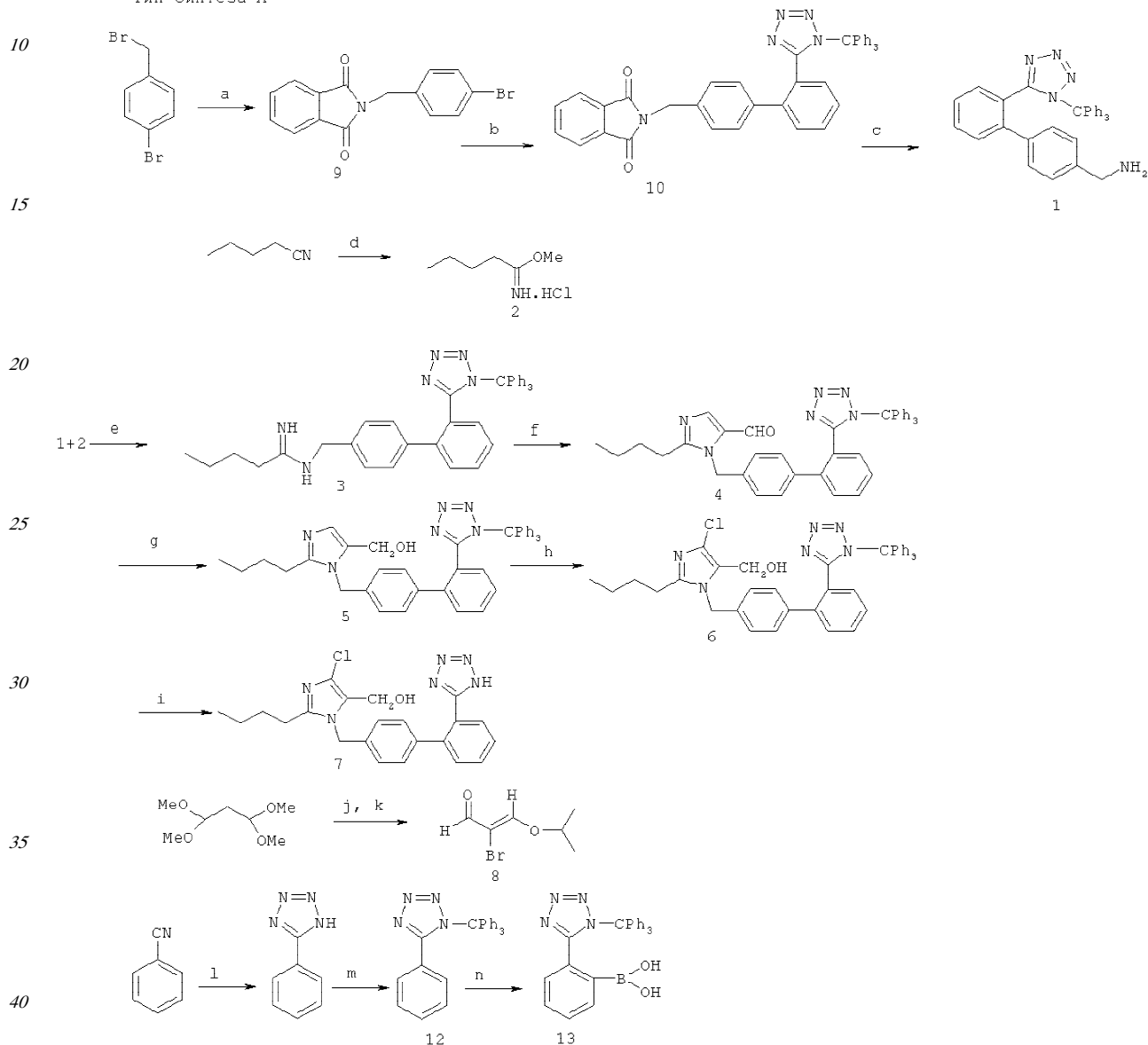
Соединения, используемые и/или получаемые в соответствующих способах синтеза, обозначены арабскими цифрами. При этом соединения соответствуют соединениям в следующей схеме формул:

- 4 - соединению общей формулы I с радикалом R^1 общей формулы II (т.е. в смысле R^1 речь идет о радикале R^{1a}),
- 15 и 21 - соединениям общей формулы I с радикалом R^{1b} ,
- 13, 23 - соединениям общей формулы III,
- 3, 14 - соединениям общей формулы IV,

- 8 - соединению общей формулы V,
- 21 - соединению общей формулы IV с радикалом R⁵ общей формулы VI,
- 1 - соединению общей формулы VII,
- 2 - соединению общей формулы VIII, и
- 9, 10 - соединениям общей формулы IX.

Одновременно они представляют предпочтительные примеры выполнения группы соединений, определенные с помощью соответствующей общей формулы.

Тип синтеза А



Реакции обмена а)-п) проводятся, в общем, в обычных для реакции условиях, предпочтительно в присутствии следующих реактивов:

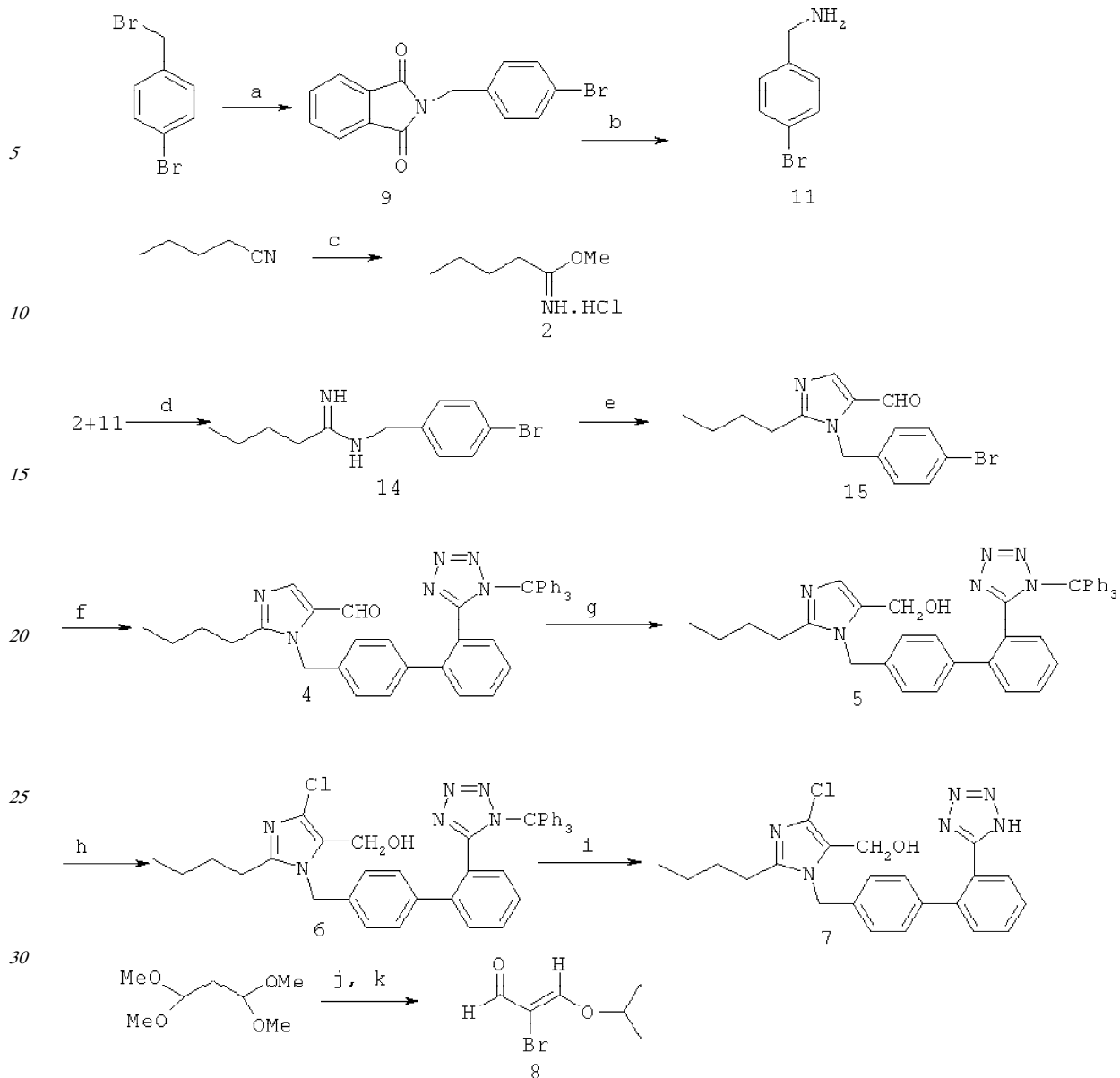
- а) Фталиимид
- б) 13
- д) CH₃OH
- е) Основание
- ф) 8
- г) Средство гидрирования
- х) Средство хлорирования

В особенно предпочтительном варианте выполнения можно применять следующие реактивы и условия для реакции:

- а) фталимид, $K_2CO_3/DMSO$;
- б) 13, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , Толуол- H_2O , $80^\circ C$;
- в) гидразингидрат, CH_3OH/CH_2Cl_2 ;
- г) CH_3OH/HCl ;
- д) $NEt_3/EtOH$;
- е) 8, $K_2CO_3/CHCl_3-H_2O$;
- ж) $NaBH_4/CH_3OH$;
- з) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, $NaClO/CH_2Cl_2-H_2O$;
- и) 2N HCl , $CH_3OH-THF$;
- й) концентрированная HCl , Br_2 ;
- к) PPTS, изопропанол;
- л) NaN_3 , NH_4Cl , $LiCl$, DMF , $100^\circ C$;
- м) Ph_3CCl , Et_3N/CH_2Cl_2 ;
- н) $BuLi$, от $-20^\circ C$ до $-5^\circ C$, затем $B(OMe)_3$, от $-20^\circ C$ до комнатной t° .

В предпочтительном варианте выполнения соединения 1 и 2 вступают в реакцию взаимодействия без изоляции от соединения 3 к соединению 4.

Тип синтеза В



Реакции обмена а)-к) происходят, в общем, в условиях, обычных для реакции, предпочтительно в присутствии следующих реактивов:

- а) фталимид
 с) CH_3OH
 д) основание
 е) 8
 ф) 13

- г) средство гидрирования
 h) средство хлорирования

В особенно предпочтительном варианте выполнения можно применять следующие реактивы и условия для реакции:

- а) фталимид, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMSO}$;
 б) гидразингидрат, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$;
 с) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$;
 д) NEt_3/EtOH ;

е) CH_3OH

g) 2, основание, затем 8

h) 13

i) средство гидрирования

j) средство хлорирования

В одном из особенно предпочтительных вариантов выполнения можно применять следующие реактивы и условия для реакции:

a) Mg , I_2 , THF, кипячение с перемешиванием и обратным потоком в течение 1 часа, затем -78°C , $\text{B}(\text{OMe})_3$;

b) пинакол, циклогексан, кипячение с перемешиванием и обратным потоком до удаления воды;

c) NBS, циклогексан, кипячение с перемешиванием и обратным потоком;

d) фталимид, K_2CO_3 /ацетон, кипячение с перемешиванием и обратным потоком;

e) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$;

f) гидразингидрат, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, кипячение с перемешиванием и обратным потоком;

g) 2, $\text{NEt}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, затем K_2CO_3 , 8;

n) 13, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , толуол- H_2O , 80°C ;

i) $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}$;

j) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaClO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$;

k) 2N HCl , CH_3OH -THF;

l) концентрированная HCl , Br_2 ;

m) PPTS, изопропанол;

n) NaN_3 , NH_4Cl , LiCl , DMF, 100°C ;

o) Ph_3CCl , $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Экспериментальная часть

В экспериментальной части более подробно описывается получение соединений в типах синтеза А, В и С.

Описание опытов

Приборы и реактивы

Все сухие растворители (CH_2Cl_2 , THF, Et_2O , бензол, толуол, DMF, MeCN) были

высушены стандартными методами, т.е. путем удаления воды и кислорода и перегонки перед использованием. Реакции проводили, если это было нужно, в атмосфере инертного газа (N_2 или Ar) и наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии. Растворителями для экстракций были, например, простой диэтиловый эфир, этилацетат или хлороформ. Экстракты, если ничего другого не дано, были высушены, например, с безводным MgSO_4 . Продукты реакции, если это было необходимо, очищали, например, при помощи колоночной хроматографии с применением, например, петролейного эфира ($60\text{-}90^\circ\text{C}$)/этилацетата и хлороформа/метанола как элюэнта. Если использовали пластины типа GF_{254} для TLC

(тонкослойной хроматографии), то в качестве средства обнаружения использовали йод или раствор этанола фосфор-молибденовой кислоты. Силикагель для хроматографии (зернистость 200-300) и тонкослойной хроматографии (GF_{254}) был получен по Qingdao Sea Chemical Factory и Yantan Chemical Factory. Все растворители и реактивы были аналитически или химически чисты. Температуру плавления определяли с помощью $\text{XT}_4\text{-}100\text{x}$ micro-melting point tester. Спектрометры Nicolet AVATAR 360 FT-IR и Nicolet NEXUS 670 FT-IR использовались для приема инфракрасных спектров с прессованного KBr или PE-пленки. Спектрометры Mercury-

300 (Varian) и АМ-400 (Bruker) использовали для измерения ядерно-магнитного резонанса с SiMe_4 в качестве внутреннего стандарта, а CDCl_3 использовали в качестве растворителя, если ничего другого не было дано. LRMS определяли с помощью масс-спектрометра HP-5988 с применением EI при 70eV, если не было дано ничего другого.
 5 HRMS измеряли с помощью масс-спектрометра Bruker Daltonics APEX II 47e FT-ICR.

Получение соединения 9

Фталимид (11 г, 75,6 ммоль) растворили в 80 мл DMSO в атмосфере защитного газа аргона. После добавления K_2CO_3 (20 г, 144 ммоль) реакционную смесь нагревали в течение 2-х часов до температуры 120°C. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры примерно 50°C и добавляли п-бромбензилбромид (18 г, 72 ммоль). Еще через 10 часов помешивания добавляли 100 мл H_2O . Безцветный осадок отфильтровывали, промывали и высушивали, что дало соединение 9 (18,6 г). Выход составил 82%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 4,77 (s, 2H, NCH_2), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 2H, ArH), 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 2H, ArH), 7,67-7,70 (m, 2H, ArH), 7,80-7,83 (m, 2H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 40,9, 121,8, 123,3 (2C), 130,3 (2C), 131,7 (2C), 131,9 (2C), 134,0 (2C), 135,2, 167,8 (2C); Масс-спектрометрия (FAB): $\text{M}^+=315$, найдено: 316 (M^++1), 318 (M^++3); ИК (пленка, cm^{-1}) ν_{max} =3460, 3100, 3045, 2938, 1771, 1702, 1612, 1486, 1464, 1430, 1399, 1332, 1298, 1173, 1077, 1010, 957, 935, 845, 796, 731, 713, 528.

Получение соединения 10

Соединение 9 (1,45 г, 4,6 ммоль), соединение 13 (3,4 г, 1,2 эквивалента) и Na_2CO_3 (1,46 г, 3 эквивалента) растворяли в смеси 20 мл толуола и H_2O (7:3). Затем системы трижды промывали аргоном и добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (266 мг, 0,05 эквивалента). Реакционную смесь нагревали в течение 13 часов до температуры 80°C, а затем экстрагировали с этилацетатом. Органические фазы сгущали, а твердое вещество очищали при помощи колоночной хроматографии, что дало соединение 10 в виде белого твердого вещества (2,43 г). Выход составлял 86%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 4,73 (s, 2H), 6,87-6,90 (m, 6H), 7,06 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,18-7,33 (m, 12H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,92-7,95 (m, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 41,2, 82,8, 123,3, 126,2, 127,6, 128,2, 129,5, 129,8, 130,2, 130,7, 132,1, 133,9, 134,8, 140,7, 141,2, 141,7, 163,9, 167,9; Масс-спектрометрия (FAB): $\text{M}^+=623$, найдено: 662 (M^++K); ИК (пленка, cm^{-1}) ν_{max} =3467, 3061, 3032, 2249, 1770, 1714, 1603, 1492, 1469, 1446, 1429, 1393, 1349, 1187, 1159, 1087, 1031, 1004, 937, 909, 880, 733, 700, 633, 406.

Получение соединения 1

Соединение 10 (37,3 г, 60 ммоль) растворяли в смеси из 200 мл метанола и 300 мл CH_2Cl_2 . Добавляли гидразингидрат (600 ммоль, 10 эквивалентов) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Затем фильтровали, а фильтрат разбавляли с CHCl_3 и промывали водой. Органическую фазу сушили с MgSO_4 и сгущали, что дало соединение 1 в виде желтоватого твердого вещества (23,7 г). Выход составил 80%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц): δ 3,80 (s, 2H), 4,52 (s, br, 2H), 6,89-6,92 (m, 6H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 10H), 7,43 (s, br, 2H), 7,90-7,93 (m, 1H); Масс-спектрометрия (FAB): $\text{M}^+=493$, найдено: 494 (M^++1), 516 (M^++Na).

Получение соединения 2

HCl -газ вводили в раствор 8,3 г (100 ммоль) валеронитрила в 8 мл метанола при

охлаждении в ледяной бане. При этом температуру удерживали постоянно ниже 10°C. Через 2 часа реакцию заканчивали и получали соединение 2 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,84 (t, J=7,2 Гц, 3H, CH₃), 1,26-1,34 (m, 2H, CH₂), 1,57-1,67 (m, 2H, CH₂), 2,68 (t, J=7,5 Гц, 2H, CH₂), 4,19 (s, 3H, OMe), 7,43 (s, 1H, NH), 11,12 (s, br, 1H, HCl), ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 13,2, 21,7, 27,3, 32,5, 60,4, 180,6.

Получение соединения 8

Концентрированную соляную кислоту (3,6 мл) капали в смесь из 1,1,3,3-тетраметоксипропана (6,5 г, 40 ммоль) и воды (64 мл). Реакционную смесь путем помешивания превращали в однородную, охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бром (2,1 мл, 40 ммоль). Мешали еще 10 минут, а затем большую часть воды удаляли в вакууме при температуре ниже 70°C. После нового охлаждения до 0°C фильтровали. Полученное таким образом твердое вещество высушивали, а затем растворяли в смеси из 65 мл циклогексана и 10 мл изопропанола и добавляли каталитическое количество PPTS. Реакционную смесь кипятили 90 мин с перемешиванием и обратным потоком, а появляющуюся воду отделяли. Остальные растворители удаляли в вакууме. Осталось соединение 8 в виде желтого масла. Чистота была более 95%, что дает возможность использовать соединение 8 сразу, т.е. без дальнейшей очистки. Выход составил 65%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1,38 (d, J=6 Гц, 6H, 2CH₃), 4,45-4,50 (m, 1H, CH), 7,70 (s, 1H, CH=), 9,07 (s, 1H, CHO); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 22,3 (2C), 80,6, 105,1, 166,2, 184,0; Масс-спектрометрия (EI) m/z (%): 194 (M⁺, 5), 192 (M⁺, 5), 166 (2), 152 (95), 150 (100), 121 (13), 93 (16), 71 (30), 43 (59).

Получение соединения 3

Соединение 2 (6,4 г, 40 ммоль) растворяли в 75 мл абсолютного этанола и 20 мл NEt₃. Затем добавляли соединение 1 (10 г, 20 ммоль) при 10°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, в результате чего получали раствор, который мешали еще 8 часов при комнатной температуре. После этого разбавляли хлороформом и промывали водой. Органическую фазу отделяли, высушивали и сгущали при температуре ниже 45°C. Соединение 3 получили в виде масла. Выход составил 80%.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 0,67-0,80 (m, 3H, CH₃), 1,09-1,24 (m, 2H, CH₂), 1,58 (s, br, 2H, CH₂), 2,51 (s, br, 2H, CH₂), 4,53 (s, br, 2H, NCH₂), 6,89-7,08 (m, 8H, ArH), 7,21-7,44 (m, 14H, ArH), 7,87 (d, J=3,9 Гц, 1H, ArH); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 13,3, 21,6, 28,0, 32,3, 45,4, 82,9, 125,5, 126,0, 127,5, 128,2, 129,2, 129,8, 133,3, 140,3, 140,7, 141,0, 163,9, 167,7; Масс-спектрометрия (FAB): M⁺=576, найдено: 577 (M⁺+1); ИК (пленка, см⁻¹) ν_{max}=3222, 3057, 3030, 2962, 2933, 2210, 1677, 1636, 1531, 1493, 1449, 1190, 1004, 910, 732, 700, 639.

Получение соединения 4

Метод А-1 (с изолированием соединения 3)

Соединение 3 (8 г, 13,9 ммоль) растворяли в 60 мл хлороформа и 7,5 мл воды. После добавления K₂CO₃ (2,69 г, 19,5 ммоль) и соединения 8 (3,73 г, 19,5 ммоль) реакционную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Затем экстрагировали с хлороформом, а органическую фазу сгущали. Полученный таким образом продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 4 в виде белого твердого вещества (3,67 г). Выход составил 42%.

Метод А-2 (без изолирования соединения 3)

Соединение 2 (4,5 г, 1,5 эквивалента, 30 ммоль) растворяли в смеси из 50 мл абсолютного этанола и NEt_3 (8,3 мл, 3 эквивалента) при 0°C и добавляли соединение 1 (10 г, 1 эквивалент, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение примерно 5 часов для получения прозрачного раствора и еще 16 часов при комнатной температуре. После этого добавляли K_2CO_3 (4,14 г, 30 ммоль, 1,5 эквивалента) и соединение 8 (4,6 г, 1,2 эквивалента, 24 ммоль) и перемешивали в течение последующих 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали с CHCl_3 и органическую фазу сгущали. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии и получали соединение 4 в виде белого твердого вещества.

Метод А-3 (без изолирования соединения 3)

Соединение 1 (563 г) растворяли в смеси из 3,6 л абсолютного этанола и 1,2 л триэтиламина. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли соединение 2 (350 г). Перемешивали в течение часа при 0°C , а затем реакционную смесь разбавляли хлороформом и водой. Органическую фазу отделяли, а водную фазу снова экстрагировали с хлороформом. В объединенную органическую фазу при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (180 г), 560 мл воды и 330 г соединения 8. Затем при комнатной температуре мешали в течение ночи, и реакционную смесь разбавляли хлороформом и водой. Органическую фазу отделяли, а водную фазу снова экстрагировали с хлороформом. Объединенную органическую фазу высушивали с MgSO_4 , фильтровали и сгущали.

Полученный таким образом остаток перекристаллизовывали из этилацетата, что дало соединение 4 (530 г). Выход составил 74%.

Метод В

Соединение 15 (1,47 г, 4,6 ммоль), соединение 13 (3,4 г, 1,2 эквивалента) и Na_2CO_3 (1,46 г, 3 эквивалента) растворяли в 20 мл смеси из толуола и воды (7:3). После этого систему трижды опрыскивали аргоном и добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (266 мг, 0,05 эквивалента). Реакционную смесь нагревали в течение 10 часов до температуры 80°C , после чего экстрагировали с этилацетатом. Органические фазы сгущали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 4 в виде твердого вещества (2,1 г). Выход составил 74%.

Метод С

Соединение 21 (40 мг, 0,11 ммоль), соединение 23 (151 мг, 0,33 ммоль) и K_2CO_3 (45 мг, 0,33 ммоль) растворяли в 3 мл смеси из толуола и воды (7:3). После этого систему трижды опрыскивали аргоном и добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (6 мг, 0,05 эквивалента). Реакционную смесь нагревали в течение 10 часов до температуры 80°C , а затем экстрагировали с этилацетатом. Органические фазы сгущали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 4 в виде твердого вещества (48 мг). Выход составил 72%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 0,86 (t, $J=7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,25-1,32 (m, 2H, CH_2), 1,64-1,68 (m, 2H, CH_2), 2,55 (t, $J=7,6$ Гц, 2H, CH_2), 5,48 (s, 2H, NCH_2), 6,82 (d, $J=8,4$ Гц, 2H, ArH), 6,91-6,93 (m, 6H, ArH), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 2H, ArH), 7,23-7,27 (m, 6H, ArH), 7,31-7,35 (m, 4H, ArH), 7,41-7,49 (m, 2H, ArH), 7,78 (s, 1H, CH=), 7,91 (dd, $J=1,2$ Гц, 7,2 Гц, ArH), 9,64 (s, 1H, CHO); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 13,7, 22,3, 26,4, 29,2, 47,8, 82,8, 125,9, 126,2, 127,6, 127,8, 127,9, 128,2, 129,7, 129,9, 130,1, 130,2, 130,7, 131,3, 134,7, 140,7, 141,2, 141,4, 143,6, 156,7, 163,8, 178,5; Масс-спектрометрия (FAB): $\text{M}^+=628$, найдено: 629 (M^++1), 651 (M^++Na); ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3060, 3031, 2959, 2932, 2868, 1670, 1619,$

1597, 1532, 1466, 1446, 1187, 1160, 1030, 1003, 909, 880, 824, 762, 733, 701, 640.

Получение соединения 5

Соединение 4 (6,3 г, 10 ммоль) суспендировали в 30 мл метанола и добавляли 3 мл CHCl_3 для полного растворения. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли NaBH_4 (760 мг, 20 ммоль). Перемешивали в течение часа и смесь экстрагировали с CHCl_3 . Органическую фазу сгущали, что дало соединение 5 (6 г) в виде масла.

Выход составил 95%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 0,85 (t, $J=7,5$ Гц, 3H, CH_3), 1,27-1,32 (m, 2H, CH_2), 1,61-1,66 (m, 2H, CH_2), 2,50 (t, $J=7,5$ Гц, 2H, CH_2), 4,32 (s, 2H, CH_2OH), 5,12 (s, 2H, NCH_2), 6,74 (d, $J=8,1$ Гц, 2H, ArH), 6,84 (s, 1H, CH=), 6,93 (d, $J=7,2$ Гц, 6H, ArH), 7,08 (d, $J=8,1$ Гц, 2H, ArH), 7,23-7,36 (m, 10H, ArH), 7,44-7,48 (m, 2H, ArH), 7,90-7,93 (m, 1H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 13,7, 22,3, 26,7, 29,7, 46,3, 54,4, 82,8, 125,2, 126,2, 126,6, 127,6, 128,2, 129,7, 130,2, 130,7, 131,0, 135,3, 140,5, 141,2, 141,4, 150,1, 163,9; Масс-спектрометрия (FAB): $M^+=630$, найдено: 631 (M^++1), 653 ($M^++\text{Na}$);

ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3060, 2956, 2927, 2865, 1493, 1464, 1448, 1355, 1272, 1189, 1153, 1026, 906, 880, 822, 753, 699, 636$.

Получение соединения 6

Соединение 5 (6,3 г, 10 ммоль) растворяли в смеси из растворителей: 40 мл CH_2Cl_2 и воды (1:1). После добавления $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (7,44 г, 20 ммоль) и последующего 2-минутного размешивания по каплям добавляли 10%-ный водный раствор NaClO (37 мл). Затем перемешивали еще 10 мин и добавляли насыщенный водный раствор Na_2SO_3 . Реакционную смесь экстрагировали с CHCl_3 , органические фазы сгущали, а полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 6 (4,65 г). Выход составил 70%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 0,86 (t, $J=7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,23-1,33 (m, 2H, CH_2), 1,58-1,69 (m, 2H, CH_2), 2,49 (t, $J=7,8$ Гц, 2H, CH_2), 3,30 (s, br, 1H, OH), 4,32 (s, 2H, CH_2OH), 5,14 (s, 2H, NCH_2), 6,78 (d, $J=7,8$ Гц, 2H, ArH), 6,94 (d, $J=7,5$ Гц, 6H, ArH), 7,12 (d, $J=7,8$ Гц, 2H, ArH), 7,23-7,37 (m, 10H, ArH), 7,43-7,51 (m, 2H, ArH), 7,94-7,97 (m, 1H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 13,6, 22,3, 26,5, 29,5, 47,0, 52,7, 82,8, 124,9, 125,2, 126,1, 126,8, 127,5, 128,2, 129,7, 130,1, 130,6, 134,5, 140,7, 141,1, 141,2, 148,3, 163,8; Масс-спектрометрия (FAB): $M^+=664$, найдено: 665 (M^++1), 687 ($M^++\text{Na}$);

ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3184, 3061, 2958, 2931, 2869, 2244, 1577, 1492, 1466, 1447, 1356, 1255, 1189, 1160, 1078, 1028, 1005, 909, 881, 756, 733, 701, 640$.

Получение соединения 7

Соединение 6 (6,64 г, 10 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и прибавляли 20 мл 2N HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем разбавляли CHCl_3 , промывали водой и высушивали. Органические фазы сгущали, а полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 7 (3,8 г). Выход составил 90%.

^1H ЯМР (d-DMSO, 300 МГц): δ 0,78 (t, $J=7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,18-1,25 (m, 2H, CH_2), 1,41-1,46 (m, 2H, CH_2), 2,44 (t, $J=7,5$ Гц, 2H, CH_2), 4,32 (s, 2H, CH_2OH), 5,23 (s, 2H, NCH_2), 7,01 (d, $J=8,1$ Гц, 2H, ArH), 7,07 (d, $J=8,1$ Гц, 2H, ArH), 7,49-7,58 (m, 2H, ArH), 7,63-7,65 (m, 2H, ArH); ^{13}C ЯМР (d-DMSO, 75 МГц): δ 13,5, 21,5, 25,7, 28,9, 46,4, 51,3, 123,5, 125,2, 125,6, 126,2 (2C), 127,7, 129,1 (2C), 130,5 (2C), 131,0, 136,1, 138,4, 141,0, 147,3, 155,0; Масс-спектрометрия (FAB): $M^+=422$, найдено: 423 (M^++1), 445 ($M^++\text{Na}$);

ИК (пленка, см^{-1}) ν_{max} =3351, 2959, 2932, 2870, 1936, 1709, 1575, 1464, 1422, 1361, 1257, 1226, 1078, 1007, 824, 758.

Получение соединения 11

5 Соединение 9 (9,5 г, 30 ммоль) растворяли в смеси из 100 мл этанола и 30 мл воды. Затем добавляли гидразингидрат (9 мл) и кипятили с перемешиванием и обратным потоком. Примерно через час выпало в осадок белое твердое вещество, а через следующие 9 часов кипячения с перемешиванием и обратным потоком охлаждали до комнатной температуры. Добавляли раствор NaOH (4.88 М, 100 мл) и реакционную смесь экстрагировали с простым диэтиловым эфиром. Органическую фазу

10 высушивали с MgSO_4 и сгущали, что дало соединение 11 (5 г). Выход составил 90%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1,36 (s, 2H, NH_2), 3,75 (s, 2H, NCH_2), 7,12 (d, $J=8,1$ Гц, 2H, ArH), 7,38 (d, $J=8,1$ Гц, 2H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 45,5, 120,2, 128,6 (2C), 131,2 (2C), 142,0; ИК (пленка, см^{-1}) ν_{max} =3380, 2924, 2854, 2645, 2210, 1653, 1562, 1529, 1481, 1441, 1410, 1380, 1332, 1072, 1007, 905, 812, 789, 645, 618.

15

Получение соединения 15

Соединение 2 (6,8 г, 1,5 эквивалента, 45 ммоль) растворяли в смеси из 60 мл абсолютного этанола и NEt_3 (12,5 мл, 3 эквивалента) при 0°C и затем добавляли соединение 11 (5,6 г, 1 эквивалент, 30 ммоль). Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, а затем прибавляли K_2CO_3 (6,2 г, 45 ммоль, 1,5 эквивалента) и соединение 8 (6,9 г, 1,3 эквивалента, 36 ммоль) и мешали следующие 12 часов при комнатной температуре. После этого экстрагировали с CHCl_3 , органическую фазу сгущали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 15 (3,74 г). Выход составил 39%.

20

25

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 0,88 (t, $J=7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,31-1,38 (m, 2H, CH_2), 1,63-1,71 (m, 2H, CH_2), 2,63 (t, $J=8,1$ Гц, 2H, CH_2), 5,50 (s, 2H, NCH_2), 6,88 (d, $J=8,4$ Гц, 2H, ArH), 7,42 (d, $J=8,4$ Гц, 2H, ArH), 7,77 (s, 1H, CH=), 9,64 (s, 1H, CHO); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 13,6, 22,4, 26,4, 29,3, 47,5, 121,7, 128,0 (2C), 131,2, 131,9 (2C), 135,2, 143,7, 156,6, 178,7; Масс-спектрометрия (FAB): $\text{M}^+=320$, найдено: 321 (M^++1), 323 (M^++3); ИК (пленка, см^{-1}) ν_{max} =2958, 2932, 2868, 1671, 1533, 1485, 1463, 1407, 1373, 1161, 1072, 1011, 813, 769, 648.

30

35

Получение соединения 16

Раствор п-бромтолуола (17 г, 100 ммоль) в 100 мл сухого THF по каплям добавляли к смеси из порошка магния (3,6 г, 150 ммоль), йода (200 мг) и 4-х капель 1,2-дибромэтана в течение часа. После этого кипятили с перемешиванием и обратным потоком, а затем охлаждали до -78°C и добавляли триметилборат (10,3 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение следующих 2-х часов, а затем, добавив воды, гасили. После экстракции с этилацетатом органическую фазу промывали, высушивали и сгущали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 16 (10,2 г) в виде бесцветных кристаллов. Выход составил 75%.

40

45

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 2,41 (s, 3H, CH_3), 7,28 (d, $J=7,5$ Гц, 2H, ArH), 8,09 (d, $J=7,5$ Гц, 2H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 21,9, 128,8 (2C), 135,7 (3C), 142,9; Масс-спектрометрия (EI): m/z (%): 354 (M^+ , 100), 262 (19), 193 (17), 145 (18), 119 (36), 91 (39), 43 (47); ИК (пленка, см^{-1}) ν_{max} =3045, 3022, 2918, 1920, 1613, 1517, 1406, 1367, 1347, 1307, 1179, 1109, 1081, 818, 736, 685, 528, 477.

50

Получение соединения 17

Тримеризованную борную кислоту 16 (5 г, 14,1 ммоль), пинаколгексагидрат (11,5 г, 50,8 ммоль) растворяли в 100 мл циклогексана и раствор кипятили с перемешиванием и обратным потоком в течение 10 часов для удаления воды. После этого циклогексан отгоняли при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 17 (7,8 г) в виде масла. Выход составил 84%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1,37 (s, 12H, 4CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 7,22 (d, $J=7,5$ Гц, 2H, Ar), 7,75 (d, $J=7,5$ Гц, 2H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 21,7, 24,8 (4C), 83,5 (2C), 128,5 (2C), 134,8 (3C), 141,3; Масс-спектрометрия (EI): m/z (%): 218 (M^+ , 23), 203 (33), 132 (52), 119 (100), 91 (22), 43 (58); ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3046, 2979, 2928, 1613, 1519, 1448, 1398, 1361, 1320, 1268, 1214, 1146, 1089, 1023, 962, 859, 816, 726, 656$.

Получение соединения 18

Соединение 17 (5 г, 22,9 ммоль), NBS (5,3 г, 29,8 ммоль) и AIBN (200 мг) растворяли в 40 мл циклогексана и раствор кипятили с перемешиванием и обратным потоком в течение 5,5 часов. После этого фильтровали при пониженном давлении, а фильтрат сгущали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 17 (5,86 г) в виде масла. Выход составил 86%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1,35 (s, 12H, 4CH_3), 4,45 (s, 2H, CH_2), 7,40 (d, $J=7,2$ Гц, 2H, ArH), 7,81 (d, $J=7,2$ Гц, 2H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 24,8 (4C), 33,2, 83,8 (2C), 125,6, 128,2 (2C), 135,2 (2C), 140,6; Масс-спектрометрия (EI): m/z (%): 297 (M^++1 , 5), 295 (M^+-1 , 5), 281 (3), 283 (3), 217 (100), 197 (15), 131 (13), 117 (50), 91 (12), 43 (39); ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3044, 2974, 2919, 1937, 1609, 1512, 1396, 1356, 1320, 1269, 1217, 1143, 1085, 1017, 960, 845, 784, 655, 602$.

Получение соединения 19

Соединение 18 (16 г, 53,9 ммоль), фталимид (10,3 г, 72 ммоль) и K_2CO_3 (9,7 г, 72 ммоль) кипятили в 60 мл сухого ацетона в течение 12 часов с перемешиванием и обратным потоком. После этого ацетон отгоняли при пониженном давлении и добавляли 100 мл воды к раствору неорганической соли. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, промывали водой и сушили, что дало соединение 19 (17,6 г) в виде белого твердого вещества. Выход составил 90%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1,31 (s, 12H, 4CH_3), 4,85 (s, 2H, CH_2), 7,42 (d, $J=6,6$ Гц, 2H, ArH), 7,67-7,70 (m, 2H, ArH), 7,76 (d, $J=6,6$ Гц, 2H, ArH), 7,81-7,84 (m, 2H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 24,8 (4C), 41,6, 83,7 (2C), 123,3 (2C), 127,8 (2C), 132,1, 133,9 (2C), 135,1 (3C), 139,3 (2C), 167,9 (2C); Масс-спектрометрия (EI): m/z (%): 363 (M^+ , 100), 348 (17), 264 (37), 217 (34), 160 (31), 130 (29), 117 (92), 91 (16), 76 (36), 43 (78); ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=2989, 2941, 1772, 1718, 1610, 1429, 1393, 1358, 1342, 1141, 1087, 1020, 962, 938, 856, 786, 718, 659$.

Получение соединения 21

Соединение 19 (2,5 г, 6,9 ммоль) и гидразингидрат (0,47 мл, 80%, 7 ммоль) растворили при комнатной температуре в 30 мл метанола и смесь кипятили с перемешиванием и обратным потоком. Через 12 часов охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при пониженном давлении. Получили белое твердое вещество, и фильтрат сгущали до сухого состояния. При этом воду удалили с помощью сухого бензола в атмосфере защитного газа. Затем добавили NEt_3 (2,9 мл), сухой метанол (10 мл) и соединение 2 (2,1 г, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Затем добавили K_2CO_3 (952 мг, 7 ммоль) и соединение 8 (1,6 г, 8,3 ммоль) и мешали еще 10 часов при

комнатной температуре. После этого в реакционную смесь добавили немного воды и экстрагировали с CHCl_3 . Промывали водой, а органическую фазу отделяли, высушивали и сгущали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, что дало соединение 21 (85 мг) в виде масла. Выход составил 4%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 М Гц): δ 0,88 (t, $J=7,5$ Гц, 3H, CH_3), 1,25-1,38 (m, 14H, CH_2 и 4CH_3), 1,63-1,73 (m, 2H, CH_2), 2,62 (t, $J=7,5$ Гц, 2H, CH_2), 5,59 (s, 2H, ArCH_2), 6,99 (d, $J=7,8$ Гц, 2H, ArH), 7,73 (d, $J=7,8$ Гц, 2H, ArH), 7,78 (s, 1H, NCH=), 9,66 (s, 1H, CHO); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 М Гц): δ 13,7, 22,4, 24,8(4C), 26,5, 29,3, 48,2, 83,9(2C), 125,5(2C), 131,4, 135,3 (3C), 139,2, 143,6, 156,8, 178,7; Масс-спектрометрия (FAB): $\text{M}^+=368$, найдено: 369 (M^++1); ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3044, 2975, 2933, 2870, 1671, 1614, 1533, 1464, 1405, 1362, 1326, 1270, 1160, 1145, 1089, 1021, 963, 858, 821, 793, 721, 654$.

Получение соединений 22 и 23

Суспензию из о-бромбензонитрила (9,1 г, 50 ммоль), NH_4Cl (3,5 г, 65 ммоль), NaN_3 (4,3 г, 65 ммоль) и LiCl в 80 мл DMF нагревали до 100°C и 12 часов перемешивали. Большую часть растворителя отгоняли при 120°C при пониженном давлении. Остаток делали щелочным с помощью 10%-ного водного раствора NaOH, пока водородный показатель pH не составил 12. Реакционную смесь экстрагировали с этилацетатом, а неорганическую фазу подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 2, причем выпало в осадок белое твердое вещество. Его отфильтровали при пониженном давлении с помощью воронки Бюхнера, промыли в воде и высушили, что дало соединение 22 (10 г, выход 90%).

Соединение 22 растворяли в 30 мл CH_2Cl_2 , смесь охлаждали в бане с ледяной водой до 0°C и добавляли NEt_3 (8 мл). После этого тремя порциями в течение 10 мин добавляли Ph_3CCl (13,2 г, 47 ммоль), а реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После 3-часового перемешивания фильтровали при пониженном давлении в воронке Бюхнера, промывали в воде и сушили, что дало соединение 23 (18,9 г). Выход составил 90%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 М Гц): δ 7,18-7,36 (m, 17H, ArH), 7,66 (d, $J=7,8$ Гц, 1H, ArH), 7,88 (d, $J=7,8$ Гц, 1H, ArH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 М Гц): 6 83,3, 122,2, 127,3, 127,7, 128,3, 128,7, 130,3, 131,1, 131,6, 133,9, 141,2, 162,9.

Получение соединения 12

Бензонитрил (10,3 г, 100 ммоль), NH_4Cl (6,9 г, 1,3 экв.), NaN_3 (8,5 г, 1,3 экв.) и LiCl (300 мг) растворяли в 100 мл DMF и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при температуре 100°C . После этого большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток делали щелочным, добавив 10%-ный водный NaOH до получения водородного показателя pH 12. После экстракции с этилацетатом водную фазу отделяли и, добавив концентрированную соляную кислоту, подкисляли до получения водородного показателя pH 2. Осадок отфильтровывали в воронке Бюхнера, промывали водой и высушивали, что дало соединение 5-фенилтетразол (13,5 г, температура плавления $208-209^\circ\text{C}$). Выход составил 96%.

^1H ЯМР (d-DMSO, 300 МГц) δ 7.55-7.57 (3H, m), 8.01-8.03 (2H, m); ^{13}C ЯМР (d-DMSO, 75 МГц) δ 129.5, 132.4, 134.8, 136.7, 160.7; Масс-спектрометрия (EI) m/z (%): 146 (M^+ , 42), 118 (100), 103 (17), 91 (46), 77 (32), 63 (48); ИК (пленка, cm^{-1}) $\nu_{\text{max}}=3055, 2982, 2837, 2607, 2545, 1607, 1562, 1485, 11463, 1409, 1163, 1056, 1013, 725, 703, 686$.

5-Фенилтетразол (6,6 г, 45 ммоль) растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 и прибавляли NEt_3 (8 мл, 1,3 экв.). Реакционную смесь охлаждали в бане с ледяной водой до 0°C и тремя порциями в течение 10 мин добавляли Ph_3CCl (13,2 г, 1,05 экв.). После этого нагревали

до комнатной температуры и три часа перемешивали. Реакционную смесь фильтровали, промывали водой и высушивали, получая соединение 12 (16.5 г, t° плавления 163-164°C). Выход составил 94%.

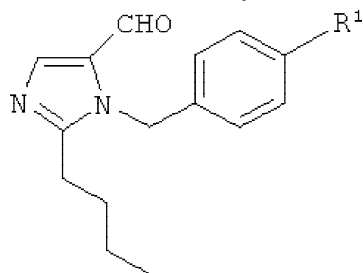
^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 7.21-7.24 (6H, m), 7.37-7.39 (9H, m), 7.47-7.49 (3H, m), 8.19-8.20 (2H, m); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц) δ 83.0, 127.0, 127.5, 127.7, 128.3, 128.7, 130.3, 141.3, 164.0; ИК (пленка, cm^{-1}) ν_{max} =3058, 1490, 1465, 1445, 1186, 1028, 874, 763, 748, 697, 635.

Получение соединения 13

Раствор соединения 12 (10 г, 25.8 ммоль) в THF (30 мл) охлаждали в атмосфере аргона до -20°C. Затем добавляли BuLi (1 М, 27 мл, 1.05 экв.). Температуру повышали до -5°C и в течение часа перемешивали. За это время выпало в осадок большое количество твердого вещества. Снова охлаждали до -25°C и медленно, через шприц добавляли $\text{B}(\text{OMe})_3$ (4.3 мл, 1.5 экв.). Затем реакционной смеси позволяли нагреться до 20°C и перемешивали ее в течение получаса. Количество растворителя уменьшили на треть от первоначального при пониженном давлении, причем образовалось белое твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали, промывали в 20 % THF в H_2O (40 мл) и воде (40 мл) и высушивали, что дало соединение 13 (10.4 г). Выход составил 94%. Соединение 13 можно использовать уже без дополнительной очистки.

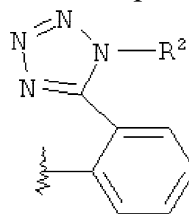
Формула изобретения

1. Способ получения соединения общей формулы I



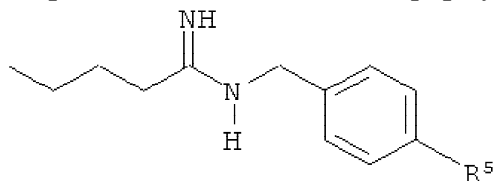
I

в которой R^1 является радикалом общей формулы II



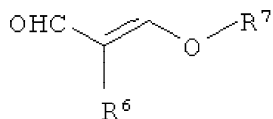
II

в которой R^2 означает защитную группу тетразола, причем соединение общей формулы IV



IV,

в которой R^5 является радикалом общей формулы II, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы V



V,

5 в которой R^6 означает галоген из группы Cl, Br, I, предпочтительно Br, и R^7 означает разветвленную или неразветвленную группу C_1 - C_6 -алкила, предпочтительно группу изопропила,

10 в присутствии основания Бренстеда, в двухфазной реакционной системе, в которой одна фаза образуется из водного раствора, а другая фаза образуется из раствора, включающего органический растворитель, ограниченно смешиваемый с водой, при молярном отношении 0,5-2:1, в пересчете на молярные количества соединения общей формулы IV к соединению общей формулы V, причем время реакции составляет от 0,1 до 20 ч.

15 2. Способ по п.1, в котором защитная группа тетразола R^2 в формуле II обозначает трифенилметил или трет-бутил.

3. Способ по п.1, в котором реакцию проводят в присутствии слабого основания Бренстеда.

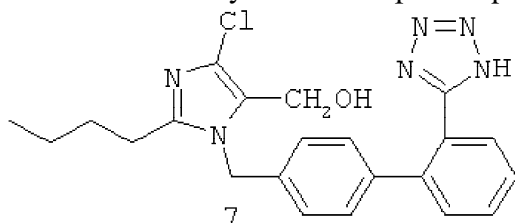
20 4. Способ по п.1, в котором в качестве основания Бренстеда используют щелочной карбонат или щелочной гидрогенкарбонат, предпочтительно, например, карбонат натрия, карбонат калия или гидрогенкарбонат натрия.

5. Способ по п.1, в котором в качестве основания Бренстеда используют карбонат калия.

25 6. Способ по п.1, в котором в качестве органического растворителя, ограниченно смешиваемого с водой, используют толуол, хлористый метил, хлороформ или их смеси.

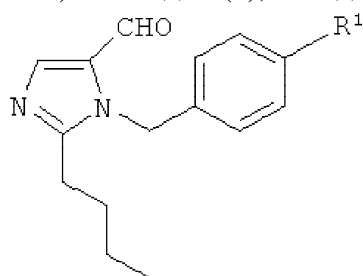
7. Способ по п.1, в котором время реакции составляет от 5 до 15 ч.

30 8. Способ получения лосартана формулы



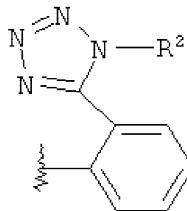
или его фармакологически приемлемой соли, в котором

а) на стадии (а), исходя из соединения общей формулы I



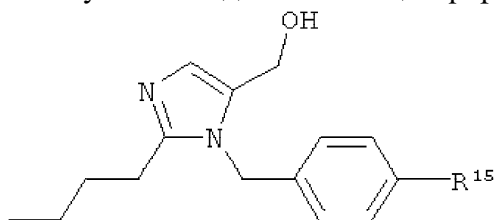
I

в которой R^1 является радикалом общей формулы II



II

в которой R^2 означает защитную группу тетразола,
получают соединение общей формулы XI



XI,

в которой R^{15} означает радикал вышеприведенной общей формулы II,
восстановлением группы формила, которой замещена группа имидазола, в группу
гидроксиметила,

b) на стадии (b) заменяют хлором единственный еще оставшийся атом водорода в
группе имидазола соединения, полученного на стадии (a), и

c) на стадии (c) отщепляют защитную группу тетразола и, при необходимости,

d) получают из лосартана одну из его фармакологически приемлемых солей.

9. Способ по п.8, в котором на стадии (b) заменяют хлором единственный еще
оставшийся атом водорода в имидазольной группе полученного на стадии (a)
соединения путем взаимодействия соединения, полученного на стадии (a), с $CeCl_3$ и
солью щелочного металла гипогалогеновой кислоты в качестве реагентов.