

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.05.2003**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.12.2004**
(Věstník č. 12/2004)

(21) Číslo dokumentu:

2003-1360

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
C 07 D 257/04

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a.s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Rádl Stanislav Ing. CSc., Praha, CZ

Stach Jan Ing., Praha, CZ

Dědinová Eva, Praha, CZ

(74) Zástupce:

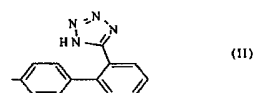
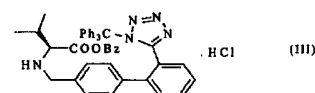
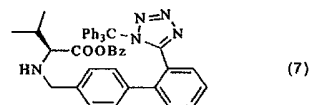
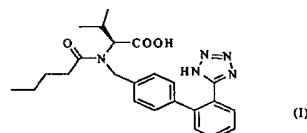
Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-L-valinu(valsartanu)

(57) Anotace:

Z výchozího 4-brommethyl-2'-(1-trifenylylmethyltetrazol-5-yl)bifenylu se reakcí s benzylesterem L-valinu získá N-[(2'-(1-trifenylylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylester vzorce 7, který se reakcí s valerylchloridem a odstraněním chránicích skupin převede na valsartan vzorce I. Postup spočívá v tom, že se N-[(2'-(1-trifenylylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester vzorce 7, získaný v prvním stupni, převede kyselinou chlorovodíkovou na N-[(2'-(1-trifenylylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylester hydrochlorid vzorce III, který se popřípadě překrystalizuje, a získaný valsartan vzorce I se popřípadě dočistí vyextrahováním nečistoty 4-methyl-2'-(methyltetrazol-5-yl)bifenylu vzorce II do nepolárního rozpouštědla.



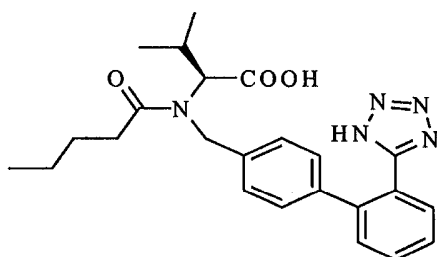
15.05.03

2003-1360

Způsob výroby *N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-*L*-valinu (valsartanu)

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby *N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-*L*-valinu, známého pod nechráněným názvem valsartan, vzorce I



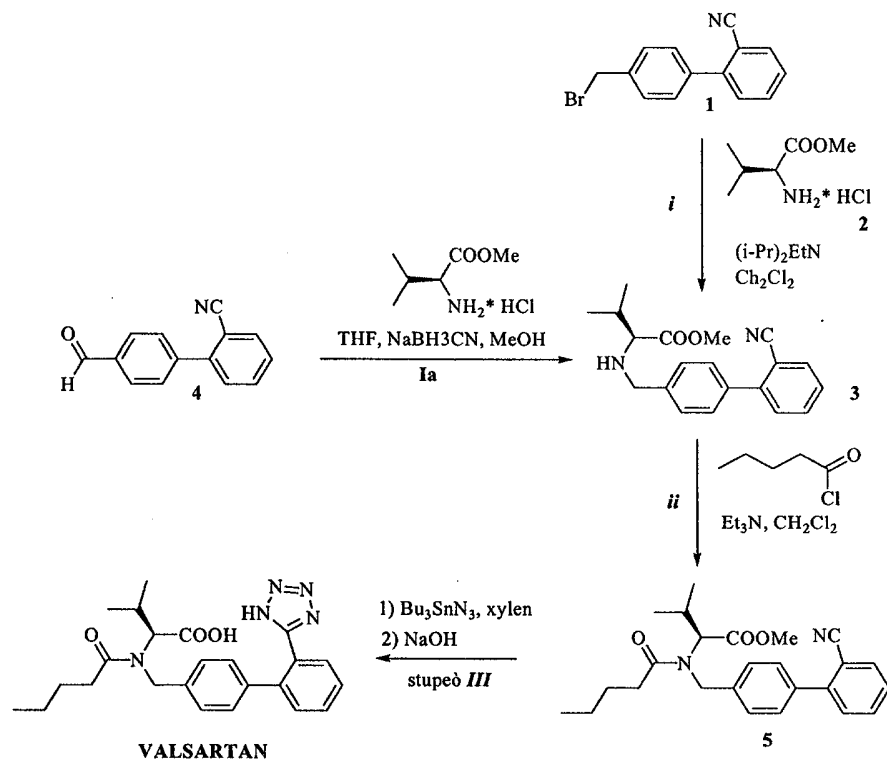
(I)

Uvedené léčivo patří k lékové skupině zvané antagonisté receptoru angiotenzinu II, která pomáhá regulovat vysoký krevní tlak.

Dosavadní stav techniky

Valsartan vzorce I se vyrábí podle zveřejněného patentu (US patent 5 399 578) následujícími postupy:

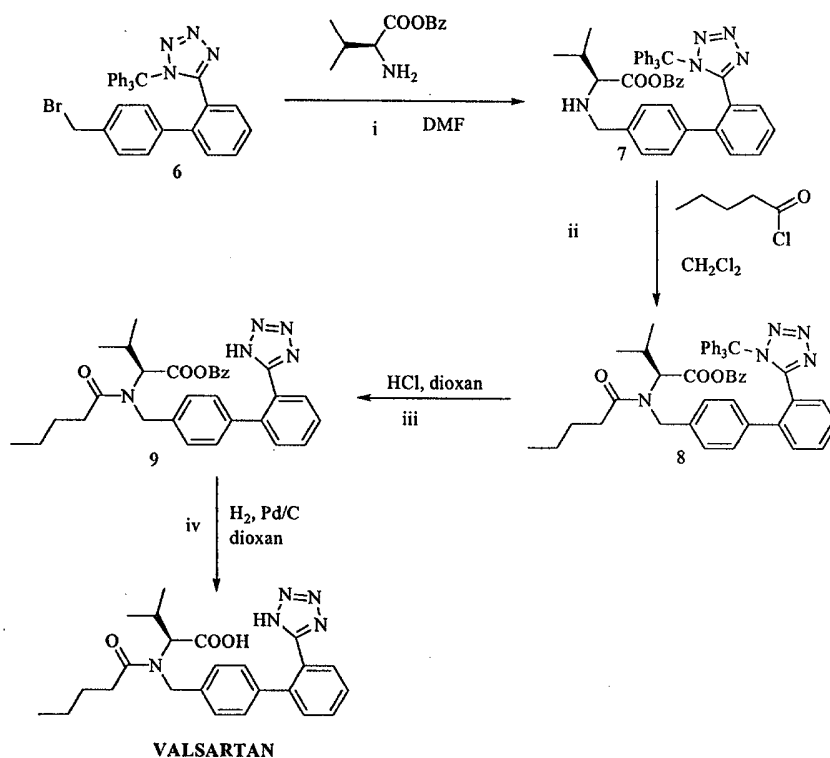
Postup A



Syntéza vychází z bromderivátu **1** a methylesteru L-valinu (**2**), přičemž klíčovým krokem je budování tetrazolového kruhu tributylstannylazidem. V citovaném US patentu je dále popsána varianta tohoto postupu s využitím benzylesteru L-valinu, kdy je benzylová skupina odstraněna katalytickou hydrogenací.

Nevýhodou výše uvedených postupů je použití toxického tributylstannylazidu při budování tetrazolového kruhu a značná náročnost při bezpečnosti provádění stupně z hlediska výbušnosti vznikajícího azidovodíku.

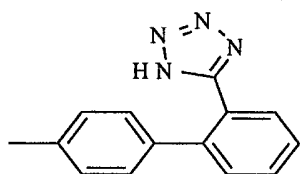
Postup B



Postup B vychází z komerčně dostupného 4-brommethyl-2'-(1-triphenylmethyltetrazol-5-yl)bifenylu (6). Nevýhodou tohoto postupu je skutečnost, že všechny intermediáty kromě sloučeniny 9 jsou olejovité látky, které nelze krystalovat. Výsledný produkt je tak silně znečištěný a nutná opakovaná krystalizace vede k značné ztrátě výtěžku.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je zlepšený způsob výroby *N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valinu vzorce I, známého pod nechráněným názvem valsartan. Podstata spočívá v izolaci meziproductu 7, používaného ve výše uvedeném postupu B, ve formě hydrochloridu ve velmi čisté formě a taktéž v čištění finálního produktu od hlavní nečistoty, kterou je 4-methyl-2'-(methyltetrazol-5-yl)biphenyl vzorce II



(II)

Následuje podrobný popis vynálezu:

Výchozí látka postupu B, bromderivát 6 obsahuje vždy nebromovanou a dibromovanou nečistotu v celkovém množství okolo 15 %. Při následné reakci s benzylesterem L-valinu tak vzniká produkt o čistotě okolo 75 %. Hydrochlorid sloučeniny 7 není snadné syntetizovat, neboť tritylová ochranná skupina je labilní v kyselém prostředí a tak jakýkoliv přebytek chlorovodíku - zvláště za zvýšené teploty - vede postupně k detritylaci produktu. V našem postupu je hydrochlorid vzorce III



získán okyselením reakční směsi kyselinou chlorovodíkovou po reakci sloučeniny 6 s benzylesterem L-valinu v acetonitrilu a extrakcí hydrochloridu do vhodného rozpouštědla, s výhodou do ethylacetátu. Po promytí extraktu vodou, ve které je hydrochlorid III zcela nerozpustný, je krystalický produkt o čistotě přes 95 % získán postupnou dehydratací extraktu po přidání toluenu nebo přidáním nepolárního rozpouštědla, s výhodou hexanu. Hydrochlorid III lze také získat převedením volné báze do ethylacetátu nebo toluenu a přidáním ekvivalentu kyseliny chlorovodíkové, plynného chlorovodíku nebo přidáním chlorovodíku rozpuštěného ve vhodném rozpouštědle, s výhodou v methanolu.

Druhým aspektem vynálezu je čištění valsartanu od sloučeniny vzorce II, která je hlavní nečistotou při provedení syntézy podle postupu B. Látka vzorce II je ve tritylované formě přítomna ve výchozí látce (6) a je vždy několikaprocentní nečistotou ve finálním produktu po odchránění tritylové skupiny. Čištění založené na krystalizaci je nutno opakovat s velkou ztrátou výtěžku. V našem případě je čištění založeno na rozdílných acidobazických vlastnostech valsartanu a látky vzorce II ve vodném prostředí. Bylo zjištěno, že po převedení valsartanu na draselnou nebo sodnou sůl ve vodě se při určitém pH extrahuje z vodné fáze více látka vzorce II než samotný valsartan. Pro extrakci lze použít hexan, cyklohexan, diethylether, s výhodou toluen. Při pH systému do 5 jsou obě látky částečně disociovány a jsou tak extrahovány ve značném množství, což vede ke ztrátě výtěžku. Při pH okolo 7 je valsartan téměř disociován, ale sloučenina vzorce II nikoliv. Při extrakci tak dochází

k přednostní extrakci nečistoty, která tak může být z velké části odstraněna. Při pH přes 8,5 jsou obě látky zcela disociovány a z vodného roztoku se již prakticky neextrahují.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu a čištění produktu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-[(2'-(1-Trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylester hydrochlorid (III)

4-Brommethyl-2'-(1-trifenylmethyltetrazol-5-yl)bifenyl (5 g, 9 mmol), 4-toluensulfonát benzylesteru L-valinu (3,4 g, 9 mmol) a ethyldiisopropylamin (3,8 ml) byl refluxován 2 h v acetonitrilu. Po ochlazení byla směs naředěna ethylacetátem (40 ml), demineralizovanou vodou (20 ml) a okyselena kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Po rozdělení vzniklých vrstev se organická fáze promyla vodou (4 x 5 ml) a po přidání 3 ml toluenu byla odpařena, rozmíchána v ethylacetátu (10 ml) při 40 °C a po přidání 2 ml hexanu vykristaloval produkt; 4,62 g (72 %). Bod tání 107 °C-111 °C.

Příklad 2

N-[(2'-(1-Trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylester hydrochlorid (III)

4-Brommethyl-2'-(1-trifenylmethyltetrazol-5-yl)bifenyl (5 g, 9 mmol), 4-toluensulfonát benzylesteru L-valinu (3,4 g, 9 mmol) a ethyldiisopropylamin (3,8 ml) byl refluxován 2 h v acetonitrilu. Po ochlazení byl acetonitril odpařen na vakuové odparce, vzniklá směs byla naředěna ethylacetátem (20 ml), promyta vodou (2 x 5 ml) a zahuštěna na objem 10 ml. Po přidání ekvivalentu koncentrované kyseliny chlorovodíkové a ochlazení na -15 °C vykristaloval produkt; 4,0 g (62 %). Bod tání 107 °C-111 °C.

Příklad 3

N-[(2'-(1-Trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-*N*-valeryl-(L)-valin benzylester (8)

4-Brommethyl-2'-(1-trifenylnmethyltetrazol-5-yl)bifenyl (12 g, 21,5 mmol), 4-toluensulfonát benzylesteru L-valinu (8,16 g, 21,5 mmol) a ethyldiisopropylamin (13 ml, 76 mmol) byly rozpuštěny v acetonitrilu (60 ml) a směs byla zahřívána k varu 2 h. Poté byla směs ochlazená na 5 °C, byl přidán další podíl ethyldiisopropylaminu (2 ml) a během 20 minut byl přidáván valerylchlorid (3,54 g, 29,3 mmol) tak, aby teplota nepřestoupila 10 °C. Poté byl k reakční směsi přidán 10% vodný roztok uhličitanu draselného (5 ml) a směs byla míchána ještě 40 minut. Po zahuštění na vakuové odparce byla směs zředěna ethylacetátem (100 ml) a organická vrstva byla promyta demineralizovanou vodou (3 x 10 ml). Vodné podíly byly extrahovány ethylacetátem (20 ml) a spojené organické podíly byly sušeny síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 17 g surového produktu.

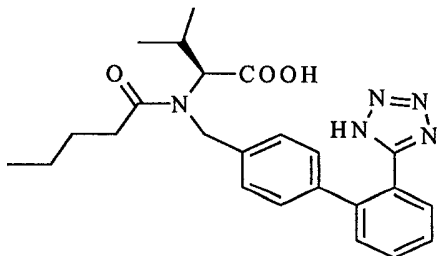
Příklad 4

Valsartan

Surový *N*-[(2'-(1-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-*N*-valeryl-(L)-valin benzylester (8) (16,5 g, 21,5 mmol) byl rozpuštěn ve směsi ethylacetátu (5 ml) a methanolu (30 ml) při 40 °C a k tomuto roztoku byl přidán katalyzátor 10% Pd/C (0,7 g) a směs byla hydrogenována 24 h (1 at). Katalyzátor byl odfiltrován a promyt methanolem. Surový valsartan získaný odpařením filtrátu byl rozmíchán v isopropanolu (10 ml), demineralizované vodě (10 ml) a 10% roztoku hydroxidu draselného (30 ml). Poté bylo pH směsi upraveno 36% HCl na pH 7 a směs byla extrahována hexanem (2 x 20 ml) a toluenem (9 x 20 ml). Vodná fáze byla okyselená na pH 1, extrahována ethylacetátem (3 x 20 ml) a organická fáze byla promyta demineralizovanou vodou (3 x 7 ml). Po odpaření ethylacetátu byl odparek rozpuštěn v ethylacetátu (15 ml) při 35 °C a do takto připraveného roztoku byl přikapáván během 3 h cyklohexan (20 ml). Po ochlazení vyloučený produkt byl odsát a sušen při 50 °C za vakua. Bylo získáno 5,08 g produktu. Bod tání 110 °C –115 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

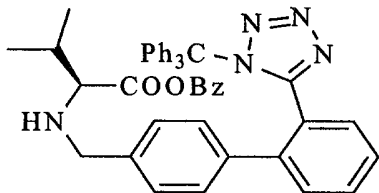
1. Způsob výroby *N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-*L*-valinu, známého pod nechráněným názvem valsartan, vzorce I



(I)

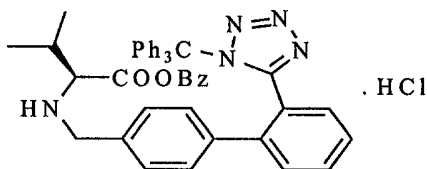
při němž se z výchozího 4-brommethyl-2'-(1-trifenylylmethyltetrazol-5-yl)bifenylu reakcí s benzylesterem *L*-valinu získá *N*-[(2'-(1-trifenylylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(*L*)-valin benzylester, který se reakcí s valerylchloridem a odstraněním chránicích skupin převede na valsartan,

vyznačující se tím, že se *N*-[(2'-(1-trifenylylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(*L*)-valinbenzylester vzorce 7



(7)

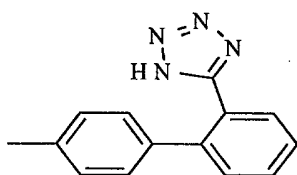
získaný v prvním stupni, převede kyselinou chlorovodíkovou na *N*-[(2'-(1-trifenylylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(*L*)-valin benzylester hydrochlorid vzorce III



(III)

který se popřípadě překrystaluje,

a získaný valsartan vzorce I se popřípadě dočistí vyextrahováním nečistoty 4-methyl-2'-(methyltetrazol-5-yl)bifenylu vzorce II



(II)

do nepolárního rozpouštědla.

2. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím**, že se sloučenina vzorce III připraví oksylením roztoku *N*-[(2'-(1-trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylesteru báze v aprotickém rozpouštědle kyselinou chlorovodíkovou nebo chlorovodíkem, za současné extrakce vznikajícího hydrochloridu vzorce III.
3. Způsob podle nároku 2 **vyznačující se tím**, že se sloučenina vzorce III extrahuje do ethylacetátu a z něho se pak krystaluje.
4. Způsob podle nároku 1 **vyznačující se tím**, že se volná báze *N*-[(2'-(1-trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylesteru vzorce 7 převede do ethylacetátu nebo toluenu a následně se přidá ekvivalent kyseliny chlorovodíkové, plynného chlorovodíku nebo chlorovodíku rozpuštěného v organickém rozpouštědle, s výhodou v methanolu, a z něho se krystaluje sloučenina vzorce III.
5. Způsob podle nároku 3 nebo 4 **vyznačující se tím**, že se krystalizace látky III provádí odstraněním vody z roztoku nebo přidáním nepolárního rozpouštědla nebo ochlazením roztoku, popřípadě kombinací uvedených metod.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že jako nepolární rozpouštědlo se použije alifatický nebo alicyklický uhlovodík C5 až C8, popřípadě aromatický uhlovodík C6 až C9, popřípadě C4 až C8 ether.

7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že jako nepolární rozpouštědlo se použije pentan, hexan, cyklohexan, toluen nebo diethylether.

8. Způsob podle nároku 1, kdy je látka vzorce I čištěna od hlavní nečistoty 4-methyl-2'-(methyltetrazol-5-yl)bifenyly vzorce II, **vyznačující se tím**, že se po syntéze látka vzorce I převede na svou draselnou nebo sodnou sůl a výše uvedená nečistota se přednostně extrahuje po nastavení pH systému na 5 až 8,5 nepolárním rozpouštědlem.

9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že je nepolární rozpouštědlo zvoleno z řady toluen, hexan, heptan, cyklohexan, diethylether nebo ethylacetát.

10. Sloučenina *N*-[(2'-(1-trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin benzylester hydrochlorid vzorce III



11. Sloučenina podle nároku 10, kde tato sloučenina je v krystalickém stavu.