

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2005-664**
(22) Přihlášeno: **20.10.2005**
(40) Zveřejněno: **02.05.2007**
(Věstník č. 5/2007)
(47) Uděleno: **21.04.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.05.2008**
(Věstník č. 22/2008)

(11) Číslo dokumentu:

299 265

(13) Druh dokumentu: **B6**

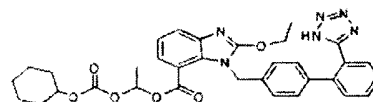
(51) Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 0503785; WO 2005/111021; US 5196444; US 5763619.

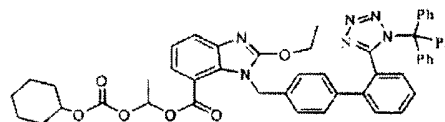
(73) Majitel patentu:
Zentiva, a. s., Praha, CZ
(72) Původce:
Rádl Stanislav Ing., CSc., Praha, CZ
Stach Jan Ing., Praha, CZ
(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Způsob výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu (candesartan cilexetilu)

(57) Anotace:
Způsob výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce I, známého pod nechráněným názvem candesartan cilexetil, spočívá v tom, že k selektivnímu ochránění tritylové skupiny z 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(N-trifenylylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce II se použije katalytická hydrogenace nebo katalytická transfer hydrogenace v inertním bezvodém rozpouštědle, zejména ethylacetátu. Po filtraci a odpaření se produkt získá krystalizací.



(I)



(II)

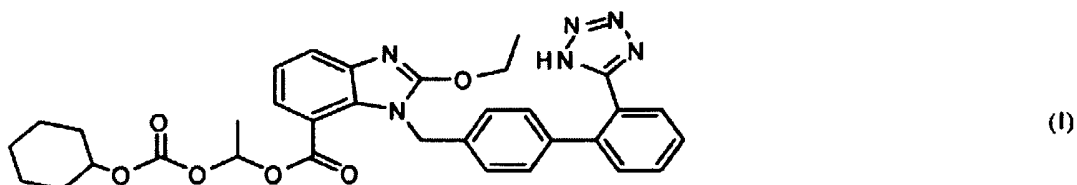
CZ 299265 B6

Způsob výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu (candesartan cilexetilu)

5 Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu (candesartan cilexetilu) vzorce I

10



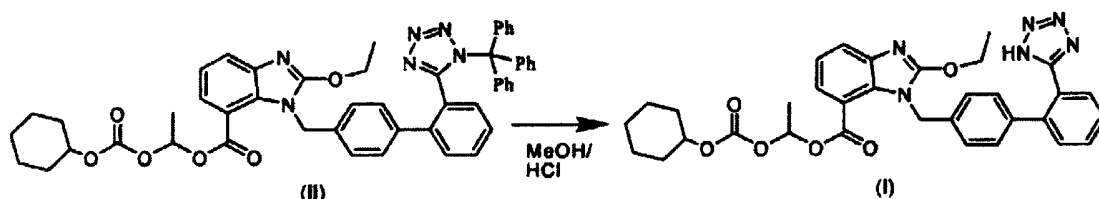
Uvedené léčivo patří k lékové skupině zvané antagonisté angiotenzinu II, která pomáhá regulovat vysoký krevní tlak.

15

Dosavadní stav techniky

Candesartan cilexetil vzorce I se vyrábí podle zveřejněných patentů (US patent 5 196 444 a US patent 5 763 619) následujícím postupem:

20



Syntéza vychází z 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(N-trifenylylmethyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce II, který se v methanolu pomocí kyseliny chlorovodíkové převádí na candesartan cilexetil. Tato výchozí látka se připravuje podle původního patentu (US patent 5 196 444) a dnes je komerčně dostupná. Postup popsáný v původním patentu (US patent 5 196 444) má velmi nízký výtěžek a produkt se musí čistit chromatograficky. Firma Takeda vylepšila tento klíčový krok použitím bezvodého chlorovodíku v methanolu (US patent 5 763 619), kdy podíl rozkladných produktů je menší a výtěžek vyšší.

25

30

Nevýhodou výše uvedených postupů je použití silně korozivních kyselin a také nutnost zpracovávat reakční směs složitými extrakcemi. Taková výroba je poté ekonomicky nevýhodná.

35

Podstata vynálezu

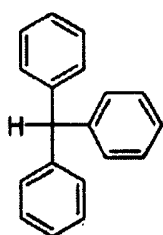
Předmětem vynálezu je zlepšený způsob výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu, známého pod nechráněným názvem candesartan cilexetil. Protože candesartan cilexetil je pro léčivo obsahující poměrně nestálou cilexetilovou skupinu, nelze použít většinu postupů používaných k odstranění tritylové chránicí skupiny. Podstata v tomto patentu popisovaného postupu spočívá na překvapivém zjištění, že odstranění chránicí tritylové skupiny z 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-

40

ethoxy-1-[[2'-(*N*-trifenylnmethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu lze provést katalytickou hydrogenací v inertním bezvodém rozpouštědle. Produkt se po filtraci a odpaření získá krystalizací. Reakci lze provádět také bez použití vodíku pomocí vhodných činidel uvolňujících za reakčních podmínek působením použitých katalyzátorů vodík. Tato metodika je známá pod názvem Catalytic Transfer Hydrogenation (CTH), v českém jazyce se obvykle označuje jako transfer hydrogenace.

Následuje podrobný popis vynálezu:

Katalytická hydrogenolytická detritylace se provádí na obvyklých hydrogenačních katalyzátorech, s výhodou na palladiu na aktivním uhlí za normálního nebo mírně zvýšeného tlaku v inertním bezvodém rozpouštědle, s výhodou v ethylacetátu. Reakci je možno provádět za teploty 10 až 60 °C, nejlépe za laboratorní teploty nebo mírně zvýšené teploty do 50 °C. Tlak při katalytické hydrogenaci může dosahovat až 5 MPa vodíku. Při reakci vzniká trifenylnmethan vzorce III



(III) /

který se ze surového produktu odstraní krystalizací z vhodného rozpouštědla, s výhodou z cyklohexanu, nebo ze směsi vhodných rozpouštědel. Jako směsná rozpouštědla se zvláště osvědčily směsi rozpouštědel, v nichž se candesartan cilexetil dobře rozpouští, s rozpouštědly, v nichž je tato látka rozpustná omezeně. Jako rozpouštědla, v nichž je candesartan cilexetil dobře rozpustný, lze použít alkoholy C₁-C₄, s výhodou methanol, ethanol nebo 2-propanol, halogenovaná rozpouštědla C₁-C₂, s výhodou dichlormethan nebo chloroform, alifatické ketony C₁-C₄, s výhodou aceton nebo 2-butanon, dialkylethery s alkyly C₁-C₄, s výhodou diisopropylether a methyl-*t*-butylether, a estery karboxylových kyselin C₁-C₅ s alifatickými alkoholy C₁-C₄, s výhodou methylacetát, ethylacetát, isopropylacetát, nebo ethylpropionát. Jako rozpouštědla, v nichž je candesartan cilexetil omezeně rozpustný, lze použít cykloalkany, například cyklohexan, nebo alifatické uhlovodíky C₅-C₈, například pentan, hexan, heptan nebo isooktan.

Reakci lze provádět také bez použití vodíku pomocí vhodných činidel uvolňujících za reakčních podmínek působením použitých katalyzátorů vodík. Jako katalyzátor se může použít palladium na různých nosičích, s výhodou na aktivním uhlí, ale i aktivovaný nikl nebo měď. Jako donor vodíku lze použít například kyselinu mravenčí, mravenčan amonný, mravenčany alkalických kovů, hydrazinhydrát, hydrazinium monoformiát, cyklohexen, 1,4-cyklohexadien a další.

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

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(1*H*–tetrazol–5–yl)bifenyl–4–yl]methyl]–benzimidazol–7–karboxylát I

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(*N*–trifenylmethyl–1*H*–tetrazol–5–yl)–bifenyl–4–yl]methyl]benzimidazol–7–karboxylát II (2 g) byl rozmíchán v ethylacetátu (30 ml) a po přidání 0,5 g palladia na aktivním uhlí (3%) byla směs hydrogenována za atmosférického tlaku při teplotě 40 °C 24 h. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát odpařen a odparek byl rozmíchán v acetonu (5 ml). Po 3 h látka vykrystalovala, byl přidán hexan (50 ml) a směs byla dále míchána 2 h za chlazení na 0 °C. Po odsátí a promytí hexanem (2 x 10 ml) bylo získáno 1,3 g (91 %) produktu jako bílé krystalické látky. Látka byla rekrystalována ze směsi ethylacetát, hexan 1:1 za vzniku 1 g bílé krystalické látky. ¹H NMR (250 MHz, (CDCl₃) δ: 1,13–1,50 (12H, m); 1,64 (2H, m); 1,79 (2H, m); 4,10–4,50 (3H, m); 5,62 (2h, d); 6,65–6,93 (7H, m); 7,27–7,28 (1H, m); 7,46–7,48 (1H, m); 7,56–7,59 (2H, m); 7,98–8,02 (1H, m).

Příklad 2

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(1*H*–tetrazol–5–yl)bifenyl–4–yl]methyl]–benzimidazol–7–karboxylát I

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(*N*–trifenylmethyl–1*H*–tetrazol–5–yl)–bifenyl–4–yl]methyl]benzimidazol–7–karboxylát II (5 g) byl rozmíchán v ethylacetátu (70 ml) a po přidání 0,5 g palladia na aktivním uhlí (3%) byla směs hydrogenována za atmosférického tlaku při teplotě 50 °C 16 h. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát odpařen a odparek byl rozmíchán v acetonu (10 ml). Po 3 h látka vykrystalovala, byl přidán heptan (100 ml) a směs byla dále míchána 2 h za chlazení na 0 °C. Po odsátí a promytí směsí heptan–aceton 10:1 (2 x 20 ml) bylo získáno 3,1 g produktu jako bílé krystalické látky.

Příklad 3

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(1*H*–tetrazol–5–yl)bifenyl–4–yl]methyl]–benzimidazol–7–karboxylát I

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(*N*–trifenylmethyl–1*H*–tetrazol–5–yl)–bifenyl–4–yl]methyl]benzimidazol–7–karboxylát II (5 g) byl rozpuštěn v dichlormethanu (30 ml) a po přidání 0,25 g palladia na aktivním uhlí (10%) byla směs hydrogenována za laboratorní teploty a tlaku 5 MPa vodíku. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát odpařen a odparek byl překrystalován z toluenu. Vzniklé krystaly byly pak překrystalovány z acetonitrilu (15 ml). Po odsátí a promytí směsí heptan–aceton 10:1 (2 x 10 ml) bylo získáno 3,3 g produktu jako bílé krystalické látky.

Příklad 4

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(1*H*–tetrazol–5–yl)bifenyl–4–yl]methyl]–benzimidazol–7–karboxylát

1–(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl–2–ethoxy–1–[[2'–(*N*–trifenylmethyl–1*H*–tetrazol–5–yl)–bifenyl–4–yl]methyl]benzimidazol–7–karboxylát II (1 g) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml)

a ethylacetátu (10 ml) a po přidání 0,5 g palladia na aktivním uhlí (3%) byla směs hydrogenována za tlaku 1 MPa vodíku při teplotě 30 °C 24 h. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát odpařen a odparek byl rozmíchán v cyklohexanu (5 ml). Nerozpustný podíl byl odsát, promyt cyklohexanem a krystalován ze směsi isopropanol-heptan. Vzniklé krystaly byly míchány ve směsi heptan-aceton 2 h za chlazení na 0 °C. Po odsátí a promytí heptanem (2 x 10 ml) bylo získáno 0,6 g produktu jako bílé krystalické látky.

Příklad 5

1-(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát

K roztoku 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(*N*-trifenylnmethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu II (1 g) v ethylacetátu (50 ml) byl postupně přidán mravenčan amonný (1 g) a 0,1 palladia na aktivním uhlí (10%) a směs byla míchána při teplotě 50 °C 24 h. Katalyzátor byl odfiltrován přes křemelinu, reakční směs byla odpařena a rozmíchána v acetonu (3 ml), po vypadnutí tuhého podílu byla směs 1 h míchána za laboratorní teploty. Po přidání heptanu (20 ml) byla směs dále míchána 2 h za chlazení na 0 °C. Po odsátí a promytí směsí heptan-aceton 10:1 bylo získáno 0,5 produktu jako bílé krystalické látky.

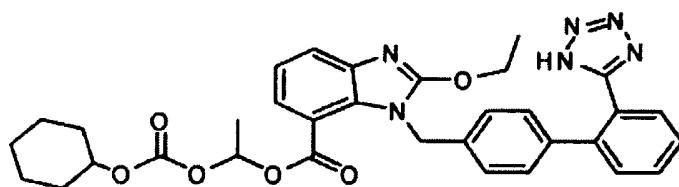
Příklad 6

1-(Cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát I

K roztoku 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(*N*-trifenylnmethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu II (5 g) v ethylacetátu (200 ml) byl postupně přidán cyklohexen (10 g) a 0,5 g palladia na aktivním uhlí (10%) a směs byla míchána při teplotě 60 °C 24 h. Katalyzátor byl odfiltrován přes křemelinu, reakční směs byla odpařena a rozmíchána v acetonu (10 ml), po vypadnutí tuhého podílu byla směs 1 h míchána za laboratorní teploty. Po přidání heptanu (100 ml) byla směs dále míchána 2 h za chlazení na 0 °C. Po odsátí a promytí směsí heptan-aceton 10:1 bylo získáno 3,0 g produktu jako bílé krystalické látky.

PATENTOVÉ NÁROKY

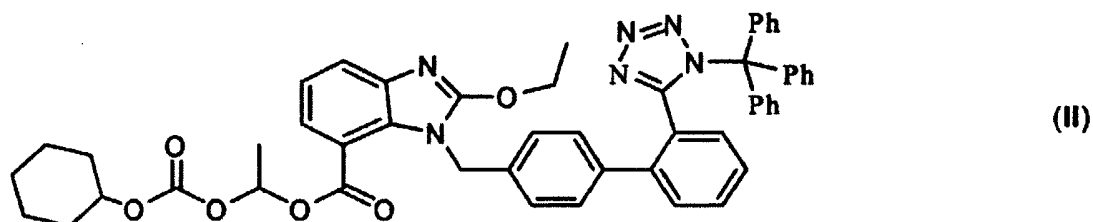
1. Způsob výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce I



(I)

známého pod nechráněným názvem candesartan cilexetil, vyznačující se tím, že k selektivnímu odchránění tritylové skupiny z 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-

[[2'-(*N*-trifenylnmethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifeny-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu
vzorce II



5

se použije katalytická hydrogenace nebo katalytická transfer hydrogenace za přítomnosti katalyzátoru palladia na aktivním uhlí v inertním bezvodém rozpouštědle, zejména ethylacetátu, za vzniku 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifeny-4-yl]-methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce I a po filtraci a odpaření se produkt získá krystalizací.

10

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí při teplotách 10 až 60 °C.

15

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se katalytická hydrogenace provádí za tlaku do 5 MPa vodíku.

20

4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se katalytická transfer hydrogenace provádí za přítomnosti katalyzátoru palladia na aktivním uhlí.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako donor vodíku používá mravenčan amonný.

25

6. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako donor vodíku používá cyklohexan.

7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije cyklohexan.

30

8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs alifatického alkoholu s nepolárním rozpouštědlem, například s pentanem, hexanem, heptanem nebo isooktanem.

35

9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs halogenovaného rozpouštědla s nepolárním rozpouštědlem, například s pentanem, hexanem, heptanem nebo isooktanem.

40

10. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs acetonu nebo 2-butanonu s nepolárním rozpouštědlem, například s pentanem, hexanem, heptanem nebo isooktanem.

45

11. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs esteru karboxylové kyseliny s alifatickým alkoholem, s výhodou methylacetátu, ethylacetátu nebo isopropylacetátu, s nepolárním rozpouštědlem, například s pentanem, hexanem, heptanem nebo isooktanem.

Konec dokumentu
