

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-733**
(22) Přihlášeno: **16.06.2004**
(40) Zveřejněno: **15.02.2006**
(**Věstník č. 2/2006**)
(47) Uděleno: **19.07.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.08.2007**
(**Věstník č. 35/2007**)

(11) Číslo dokumentu:

298 329

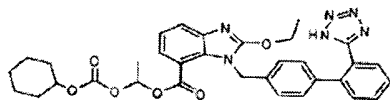
(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/02 (2006.01)

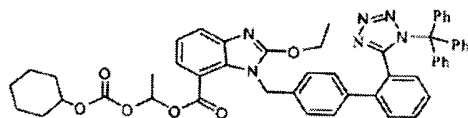
- (73) Majitel patentu:
Zentiva, a. s., Praha, CZ
- (72) Původce:
Rádl Stanislav Ing. CSC., Praha, CZ
Stach Jan Ing., Praha, CZ
- (74) Zástupce:
Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

- (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, při němž se 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(N-trifenylylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát vzorce II nechá reagovat v bezvodém methanolu.



(I)



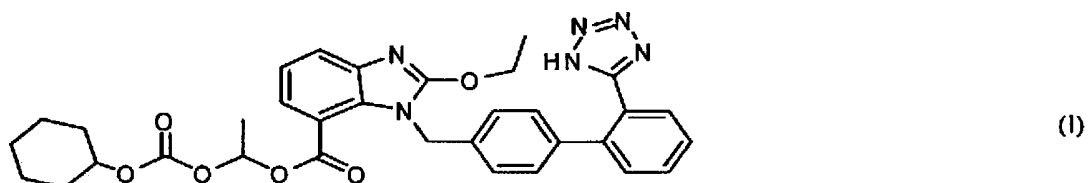
(II)

CZ 298329 B6

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

5 Oblast techniky

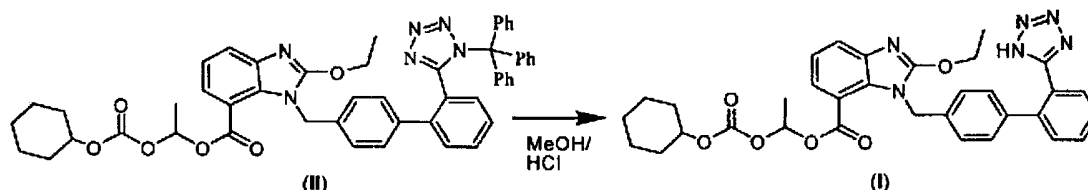
Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu (candesartan cilexetilu) vzorce I



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

15 Dosavadní stav techniky

Candesartan cilexetil 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*-trifenylmethyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-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 popsany v původním patentu (US patent 5 196 444) má velmi nízký výtěžek a produkt se musí
25 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.

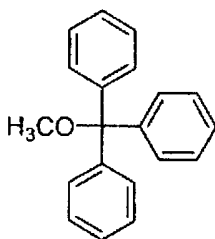
30 Nevýhodou výše uvedených postupů je použití silně korozivních kyselin a také nutnost zpracovávat reakční směs složitými extrakcemi. Taková výroba je poté ekonomicky nevýhodná.

Podstata vynálezu

35 Předmětem vynálezu je zlepšený způsob výroby 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce I (známého pod nechráněným názvem candesartan cilexetil). Vynález je založen na překvapivém zjištění, že odstranění chránicí tritylové skupiny z 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(*N*-trifenylmethyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu vzorce II lze
40 provést solvolýzou v bezvodém C1 až C5 alkoholu, popřípadě ve směsi se s ním mísitelným rozpouštědlem. Podstata vynálezu spočívá v provedení uvedené reakce v bezvodém methanolu.

Dalším významným zjištěním bylo, že lze produkt výhodně krystalizovat z rozpouštědel, ve kterých je dobře rozpustný, nebo z rozpouštědel, ve kterých je omezeně rozpustný. Zvláště výhodná je krystalizace z jejich směsí.

- 5 Detritylace, výhodně v samotném methanolu bez přidání jakéhokoliv katalyzátoru, probíhá mícháním tritylovaného intermediátu vzorce II s methanolem při teplotách mezi 20 °C a teplotou varu methanolu, s výhodou při refluxu, kdy reakce dosáhne vyhovující konverze během několika hodin až desítek hodin. Při dodržení striktně bezvodých podmínek vzniká při reakci methyltrifenylnmethylether vzorce III



(III)

10

- který se po skončení reakce snadno odstraní filtrací po ochlazení methanolového roztoku. Reakci lze také provádět ve směsi methanolu s jinými rozpouštědly, například s jinými alkoholy, s výhodou s ethanolem, halogenovanými rozpouštědly, s výhodou dichlormethanem a chloroformem, alifatickými ketony, s výhodou acetonem nebo 2-butanonem, dialkylethery, s výhodou diizopropyletherem a methyl-*tert*-butyletherem, a estery karboxylových kyselin s alifatickými alkoholy, s výhodou methylacetátem, ethylacetátem, izopropylacetátem nebo ethylpropionátem. V tomto případě se po skončení reakce směs odpaří k suchu a poté se za horka rozpustí v methanolu a po ochlazení se směs zpracuje tak, jak je popsáno výše. Filtrát získaný po odsátí methyltrifenylnmethyletheru vzorce III se odpaří k suchu a poté se krystalizací z vhodného rozpouštědla získá candesartan cilexetil vzorce I. Alternativně se methyltrifenylnmethylether odstraní krystalizací produktu 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 C1–C4, s výhodou methanolu, ethanolu nebo 2-propanolu, halogenovaná rozpouštědla C1–C2, s výhodou dichlormethan a chloroform, alifatické ketony C1–C4, s výhodou acetonu nebo 2-butanonu, dealkylethery s alkyly C1–C4, s výhodou diizopropylether a methyl-*tert*-butylether, s estery karboxylových kyselin C1–C5 s alifatickými alkoholy C1–C4, s výhodou methylecetát, ethylacetát, izopropylacetát nebo ethylpropionát. Jako rozpouštědla, v nichž je candesartan cilexetil omezeně rozpustný, lze použít cykloalkany C5–C12, například cyklohexan, alifatické uhlovodíky C5–C8, například pentan, hexan, heptan nebo izooktan.

- 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.

35

Příklady provedení vynálezu

40

Příklad 1

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

45

Směs 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(*N*-trifenylnmethyl-1*H*-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu (II) (2 g) a methanolu (40 ml) se za míchání

refluxuje po dobu 24 hodin. Vzniklý roztok byl zahuštěn na 1/4 svého objemu a po ochlazení vyloučené krystaly byly odsáty a promyty malým množstvím methanolu vychlazeného na 0 °C (0,5 g). Matečný louh byl odpařen (1,5 g) a jeho krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 1,1 g (76 %) produktu ve formě bílých krystalů.

5

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).

10

Příklad 2

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

15

Postupem popsaným v příkladu 1 získaný odparek (1,5 g) byl rozpuštěn v malém množství 2-propanolu, přidáním hexanu pak došlo k vyloučení 1,25 g (87 %) bílého práškovitého produktu.

20

Příklad 3

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

25

Postupem popsaným v příkladu 1 získaný odparek (1,5 g) byl rozpuštěn v malém množství dichlormethanu, přidáním hexanu pak došlo k vyloučení 1,3 g (91 %) bílého práškovitého produktu.

30

Příklad 4

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

35

Postupem popsaným v příkladu 1 získaný odparek (1,5 g) byl rozpuštěn v malém množství acetonu, přidáním hexanu pak došlo k vyloučení 1,28 g (90 %) bílého práškovitého produktu.

40

Příklad 5

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

45

Postupem popsaným v příkladu 1 získaný odparek (1,5 g) byl rozpuštěn v malém množství methyl-*t*-butyletheru, dále byl přidán heptan k dosažení hustého zákalu. Po zahřátí došlo k vytvoření čirého roztoku, který potom po ochlazení a naočkování krystalem získaným dle příkladu 1 poskytl 1,2 g (84 %) bílého krystalického produktu.

50

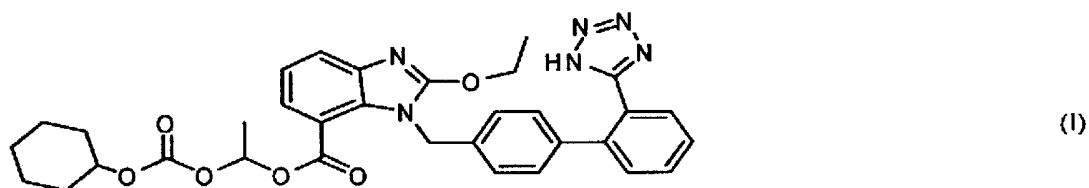
Příklad 6

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

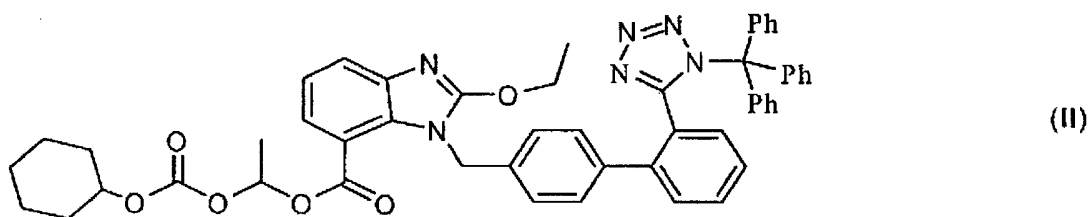
Postupem popsaným v příkladu 1 získaný odparek (1,5 g) byl rozpuštěn v malém množství 2-butanonu, dále byl přidán izooktan k dosažení hustého zákalu. Po zahřátí došlo k vytvoření čirého roztoku, který potom po ochlazení a naočkování krystalem získaným dle příkladu 1 poskytl 1,2 g (84 %) bílého krystalického produktu.

PATENTOVÉ NÁROKY

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



vyznačující se tím, že se 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(N-trifenylylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát vzorce II



nechá reagovat v bezvodém methanolu.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se většina vzniklého methyltrityl-etheru odstraní filtrací po ochlazení zahuštěného methanolového roztoku, matečný louh se odpaří a produkt vzorce I vykristaluje z organického rozpouštědla.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se ke krystalizaci produktu vzorce I použije rozpouštědlo, ve kterém je produkt vzorce I dobře rozpustný.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že je rozpouštědlo zvoleno z řady alkoholů C1 až C4, s výhodou methanol, ethanol nebo 2-propanol, halogenovaná rozpouštědla C1 až C2, s výhodou dichlormethan nebo chloroform, alifatické ketony C1 až C4, s výhodou aceton nebo 2-butanon, dialkylethery C1 až C4, s výhodou diizopropylether nebo methyl terc.-butylether, estery karboxylových kyselin C1 až C5 s alifatickými alkoholy C1 až C4, s výhodou methylacetát, ethylacetát nebo izopropyl acetát, nebo jejich směsí.

5. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se ke krystalizaci produktu vzorce I použije rozpouštědlo, ve kterém je produkt vzorce I omezeně rozpustný.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že je rozpouštědlo zvoleno z řady alifatické uhlovodíky C5 až C8 nebo cyklické uhlovodíky C5 až C12, s výhodou cyklohexan nebo jejich směsí.

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije cyklohexan.
- 5 8. Způsob podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se pro krystalizaci použije směs rozpouštědel ve kterých je produkt vzorce I dobře rozpustný, s rozpouštědly, ve kterých je rozpustný omezeně.
- 10 9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci produktu vzorce I použije směs alifatického alkoholu C1 až C4 a C5 až C8 alifatických uhlovodíků nebo C5 až C12 cyklických uhlovodíků.
- 15 10. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs C1 až C2 halogenovaného rozpouštědla a C5 až C8 alifatických uhlovodíků nebo C5 až C12 cyklických uhlovodíků.
11. Způsob podle nároku 8, **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 a C5 až C8 alifatických uhlovodíků nebo C5 až C12 cyklických uhlovodíků.
- 20 12. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs esterů karboxylových kyselin C1 až C5 s alifatickými alkoholy C1 až C4 společně s C5 až C8 alifatickými uhlovodíky nebo C5 až C12 cyklickými uhlovodíky.
- 25 13. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ke krystalizaci použije směs hexanu s rozpouštědly vybranými z řady aceton, dichlormethan, 2-propanon nebo methyl *terc*-butylether.

30

Konec dokumentu
