



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101778842 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 29

(21) 申请号 200880102267. 4

A61K 31/4178(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 08. 07

A61P 9/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

审查员 陈曦

07114000. 8 2007. 08. 08 EP

07114004. 0 2007. 08. 08 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 02. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2008/060396 2008. 08. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/019303 EN 2009. 02. 12

(73) 专利权人 力奇制药公司

地址 斯洛文尼亚卢布尔雅那

(72) 发明人 S · 皮尔茨 L · 塞利奇

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 405/14(2006. 01)

权利要求书1页 说明书10页 附图12页

(54) 发明名称

制备或纯化奥美沙坦酯的方法

(57) 摘要

本发明涉及制备和纯化奥美沙坦酯氢卤酸盐的方法以及任选将它们转化为奥美沙坦酯。本发明还涉及通过本发明的方法可获得的产物, 涉及包含该产物的药物组合物以及涉及它们在药物、特别是在治疗高血压中的用途。

1. 制备或纯化奥美沙坦酯的方法,该方法包括以下步骤:

a) 提供保护的奥美沙坦酯并且形成包含保护的奥美沙坦酯、溶剂和氢卤酸的溶液,然后从奥美沙坦酯除去保护基;或者

b) 形成包含奥美沙坦酯和氢卤酸的溶液;以及

c) 形成固体形式的奥美沙坦酯氢卤酸盐并且分离奥美沙坦酯氢卤酸盐;以及

d) 将奥美沙坦酯氢卤酸盐转化为奥美沙坦酯,

其中在步骤 a) 或 b) 中包含氢卤酸的溶液包含一种或多种可与水混溶的有机溶剂和水的混合物,并且将可与水混溶的有机溶剂从溶液中部分或全部除去,以引起步骤 c) 中的奥美沙坦酯氢卤酸盐的形成,

其中氢卤酸是盐酸、氢溴酸或氢碘酸,并且步骤 c) 中的氢卤酸盐是由步骤 a) 或 b) 中的氢卤酸形成的。

2. 制备奥美沙坦酯氢卤酸盐的方法,该方法包括以下步骤:

a) 提供保护的奥美沙坦酯并且形成包含保护的奥美沙坦酯、溶剂和氢卤酸的溶液,然后从奥美沙坦酯除去保护基;或者

b) 形成包含奥美沙坦酯和氢卤酸的溶液;以及

c) 形成固体形式的奥美沙坦酯氢卤酸盐并且分离奥美沙坦酯氢卤酸盐,

其中在步骤 a) 或 b) 中包含氢卤酸的溶液包含一种或多种可与水混溶的有机溶剂和水的混合物,并且将可与水混溶的有机溶剂从溶液中部分或全部除去,以引起步骤 c) 中的奥美沙坦酯氢卤酸盐的形成,

其中氢卤酸是盐酸、氢溴酸或氢碘酸,并且步骤 c) 中的氢卤酸盐是由步骤 a) 或 b) 中的氢卤酸形成的。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中可与水混溶的有机溶剂选自 C_1 - C_6 醇、 C_1 - C_6 酮、 C_1 - C_6 腈、 C_1 - C_6 酰胺、 C_1 - C_6 醚、二甲亚砜或它们的混合物。

4. 权利要求 1 或 2 的方法,其还包括纯化步骤 c) 中获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐的步骤,通过将其溶于四氢呋喃中并且通过冷却和 / 或在溶液中加入反溶剂形成奥美沙坦酯氢卤酸盐而进行。

制备或纯化奥美沙坦酯的方法

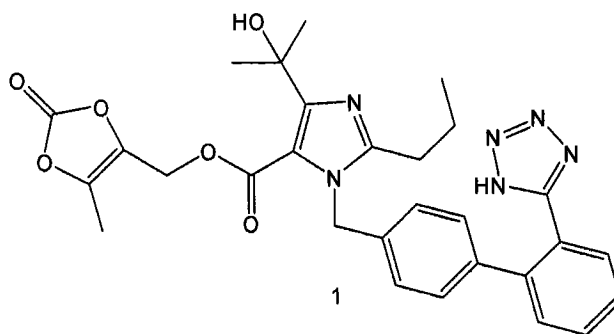
发明领域

[0001] 本发明属于有机合成领域并且涉及制备和纯化奥美沙坦酯 (olmesartan medoxomil) 氢卤酸盐的方法以及任选将它们转化为奥美沙坦酯。本发明还涉及通过本发明的方法可获得的产物, 涉及包含该产物的药物组合物以及涉及它们在药物、特别是在治疗高血压中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 奥美沙坦酯通常的名称为: 1-((2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基)甲基)-4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-甲酸(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲酯, 如以下(1)所示。该化学物被称为血管紧张素-II受体拮抗剂并且用作抗高血压药。

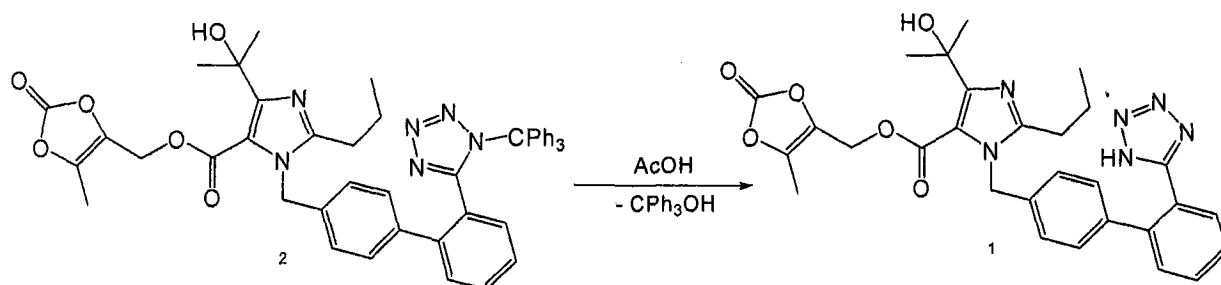
[0004]



[0005] 示意图 1

[0006] 根据 Yanagisawa 等人的文献 J. Med. Chem, 1996, 39, 323-338, 标题为 Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists (非肽血管紧张素 II 受体拮抗剂), 奥美沙坦酯如以下示意图 2 所示由三苯甲基化的中间体 (2) 通过在升高的温度下在含水乙酸中水解而制备, 其中三苯基甲醇释放出来。

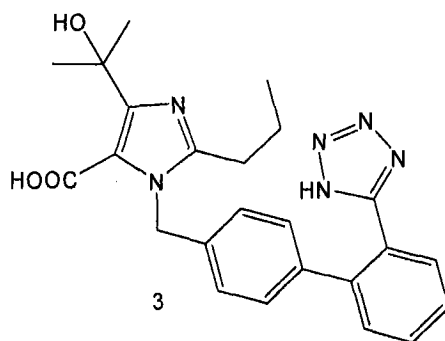
[0007]



[0008] 示意图 2

[0009] 但是, 连续暴露于酸性条件并且存在水的情况下可以引起酯键的裂解, 得到奥美沙坦酸 (3), 如以下 (示意图 3) 所示。

[0010]



[0011] 示意图 3

[0012] 除了该降解化合物,三苯甲基化的中间体 (2) 还包含来自于前述步骤的杂质。

[0013] W0 2007/017135 还公开了制备奥美沙坦酯的方法。在该方法中,将三苯甲基化的中间体 (2, 如以上示意图 2 所示) 溶于酸性溶液中,引起脱保护的发生。然后,将该溶液中和并且将奥美沙坦酯沉淀。然后,将粗品沉淀的奥美沙坦酯重结晶,以将其纯化。

[0014] 但是,仍然需要制备高纯度的奥美沙坦酯的有效途径。

[0015] 发明概述

[0016] 根据第一方面,本发明提供了制备或纯化奥美沙坦酯的方法,该方法包括以下步骤:

[0017] a) 提供保护的奥美沙坦酯并且形成包含保护的奥美沙坦酯和氢卤酸的溶液,然后除去保护基;或者

[0018] b) 形成包含奥美沙坦酯和氢卤酸的溶液;以及

[0019] c) 形成固体形式的奥美沙坦酯氢卤酸盐并且分离奥美沙坦酯氢卤酸盐;以及任选

[0020] d) 将奥美沙坦酯氢卤酸盐转化为奥美沙坦酯。

[0021] 根据第二方面,本发明提供了通过本发明的第一方面的方法可获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐。

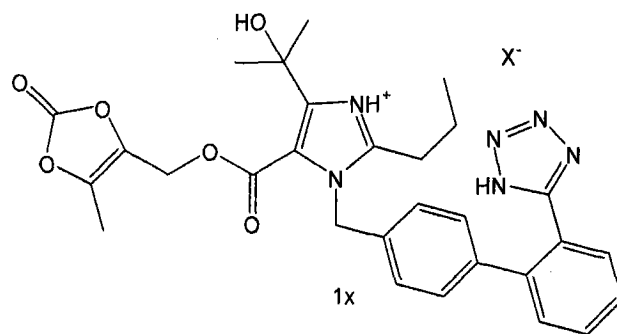
[0022] 根据第三方面,本发明提供了包含本发明第二方面的奥美沙坦酯氢卤酸盐以及可药用载体的药物组合物。

[0023] 根据第四方面,本发明涉及本发明第二方面的奥美沙坦酯氢卤酸盐作为药物、优选在治疗高血压中的用途。

[0024] 根据另一方面,本发明涉及本发明第二方面的奥美沙坦酯氢卤酸盐在制备奥美沙坦酯中的用途。

[0025] 通常,本发明涉及通过分离氢卤酸盐 (1x, 如以下示意图 4 所示) 来制备或纯化奥美沙坦酯 (1) 的方法:

[0026]



[0027] 示意图 4

[0028] 其中 X 表示 Cl、Br 或 I。

[0029] 重要的是,在主要实施方案中,将奥美沙坦酯的氢卤酸盐分离。奥美沙坦酯的氢卤酸盐在水中比在有机溶剂中更难溶并且其比奥美沙坦酯本身在有机溶剂中更易溶,其是罕见的。因此,氢卤酸盐可以易于从富含水的水和有机溶剂的混合物中通过减少有机溶剂的量以形成固体形式的盐而分离出来。

[0030] 根据本发明的方法分离的奥美沙坦酯氢卤酸盐具有很好的确定的晶体结构。其与其它奥美沙坦的盐相反,所述的其它盐是例如那些与硫酸、硝酸或乙酸形成的盐,此类盐不以结晶形式存在并且呈现出稠的油状物、胶样物质或者根本不沉淀。

[0031] 本发明方法中所用的氢卤酸优选盐酸、氢溴酸或氢碘酸,更优选盐酸或氢溴酸,并且最优选氢溴酸。其形成相应的可分离的氢卤酸盐。盐的结晶性质在氢溴酸盐中是最显而易见的,然后是盐酸盐,然后是氢碘酸盐。

[0032] 由于盐与碱具有不同的物理化学性质,将奥美沙坦酯氢卤酸盐结晶比将奥美沙坦酯本身结晶除去了更多的杂质,特别是如果杂质不是碱或者具有显著不同的 pK 值。因此,通过氢卤酸盐制备或纯化奥美沙坦酯是获得适合药物应用的高纯度的奥美沙坦酯的有利工具。

[0033] 制备奥美沙坦酯氢卤酸盐有不同的途径。制备奥美沙坦酯氢卤酸盐的不同途径影响获得的产物,因为获得了不同的多晶型物,如下文所述。

[0034] 附图

[0035] 图 1 是奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A 的 X-射线粉末衍射光谱;

[0036] 图 2 是奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A 的 IR 光谱;

[0037] 图 3 是奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A 的 DSC 差示热分析图;

[0038] 图 4 是奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 的 X-射线粉末衍射光谱;

[0039] 图 5 是奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 的 IR 光谱;

[0040] 图 6 是奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 的 DSC 差示热分析图;

[0041] 图 7 是奥美沙坦酯盐酸盐形式 A 的 X-射线粉末衍射光谱;

[0042] 图 8 是奥美沙坦酯盐酸盐形式 A 的 IR 光谱;

[0043] 图 9 是奥美沙坦酯盐酸盐形式 A 的 DSC 差示热分析图;

[0044] 图 10 是奥美沙坦酯盐酸盐形式 B 的 X-射线粉末衍射光谱;

[0045] 图 11 是奥美沙坦酯盐酸盐形式 B 的 IR 光谱;

[0046] 图 12 是奥美沙坦酯盐酸盐形式 B 的 DSC 差示热分析图。

[0047] 发明详述

[0048] 本发明的方面、优势、特征和优选的实施方案分别以单独或组合的方式概括于以下独立地并且优选的项目中,进一步有助于解决本发明的目的:

[0049] (1) 制备或纯化奥美沙坦酯的方法,该方法包括以下步骤:

[0050] a) 提供保护的奥美沙坦酯并且形成包含保护的奥美沙坦酯和氢卤酸的溶液,然后除去保护基;或者

[0051] b) 形成包含奥美沙坦酯和氢卤酸的溶液;以及

[0052] c) 形成固体形式的奥美沙坦酯氢卤酸盐并且分离奥美沙坦酯氢卤酸盐;以及任选

[0053] d) 将奥美沙坦酯氢卤酸盐转化为奥美沙坦酯。

[0054] (2) 根据(1)的方法,其中氢卤酸是盐酸、氢溴酸或氢碘酸,优选盐酸或氢溴酸,最优选氢溴酸,并且步骤c)中的氢卤酸盐是在步骤a)或b)中由氢卤酸形成的。

[0055] (3) 根据(1)或(2)的方法,其中在步骤a)或b)中包含氢卤酸的溶液包含一种或多种可与水混溶的有机溶剂和水的混合物,并且将可与水混溶的有机溶剂从溶液中部分或全部除去以引起步骤c)中的奥美沙坦酯氢卤酸盐的形成。

[0056] (4) 根据(3)的方法,其中可与水混溶的有机溶剂选自 C_1 - C_6 醇、 C_1 - C_6 酮、 C_1 - C_6 腈、 C_1 - C_6 酰胺、 C_1 - C_6 醚、二甲亚砜或它们的混合物,其中可与水混溶的有机溶剂优选包括丙酮、乙腈、乙醇、叔丁醇、四氢呋喃或1,4-二噁烷,并且最优选包括丙酮。

[0057] (5) 根据(1)或(2)的方法,其中在步骤a)或b)中包含氢卤酸的溶液包含四氢呋喃,并且将该溶液冷却和/或加入反溶剂以引起步骤c)中的奥美沙坦酯氢卤酸盐的形成。

[0058] (6) 根据前述任意一项的方法,其还包括纯化步骤c)中获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐的步骤,通过将其溶于四氢呋喃中并且通过冷却和/或在溶液中加入反溶剂形成奥美沙坦酯氢卤酸盐而进行。

[0059] (7) 根据前述任意一项的方法,其还包括制备药物组合物。

[0060] (8) 通过项目(1)至(6)的方法可获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐。

[0061] (9) 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式A,具有X-射线衍射图,包括 $2-\theta$ 角值为约:8.1、12.6、13.3、14.3、18.9、25.3, IR光谱包括代表性的峰为约1138、930、820、763、708 cm^{-1} ,并且熔点的开始为约81 $^{\circ}\text{C}$ 并且峰值为约87 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0062] (10) 奥美沙坦酯盐酸盐形式A,具有X-射线衍射图,包括 $2-\theta$ 角值为约:10.3、10.8、14.9、16.3、24.0、25.4, IR光谱包括代表性的峰为约1819、1493、1395、1380、1375、1360、1333、1316、1137、1010、940、918、878、526 cm^{-1} ,熔点为约125 $^{\circ}\text{C}$ 并且降解点为约139 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0063] (11) 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式B,具有X-射线衍射图,包括 $2-\theta$ 角值为约:7.5、10.5、20.3、21.6、22.7、24.3, IR光谱包括代表性的峰为约1145、922、831、768、704、690 cm^{-1} ,并且DSC差示热分析图的脱溶剂化(desolvation)的吸热峰为约56 $^{\circ}\text{C}$ 并且伴随分解的熔化的吸热峰为约83 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0064] (12) 奥美沙坦酯盐酸盐形式B,具有X-射线衍射图,包括 $2-\theta$ 角值为约7.5、9.7、12.8、17.2、21.7、22.6, IR光谱包括代表性的峰为约1826、1502、1386、1365、1331、1145、1006、950、923、517 cm^{-1} ,并且DSC差示热分析图的脱溶剂化的吸热峰为约49 $^{\circ}\text{C}$ 并且伴随分解的熔化的吸热峰为约80 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0065] (13) 包含项目 (8) 至 (12) 中任意一项的奥美沙坦酯氢卤酸盐以及可药用载体的药物组合物。

[0066] (14) 项目 (8) 至 (12) 中任意一项的奥美沙坦酯氢卤酸盐作为药物、优选在治疗高血压中的用途。

[0067] (15) 项目 (8) 至 (12) 中任意一项的奥美沙坦酯氢卤酸盐在制备奥美沙坦酯中的用途。

[0068] (16) 制备或纯化奥美沙坦酯的方法, 其中氢卤酸的应用浓度为 10wt-% 或以上。

[0069] (17) 根据 (16) 的方法, 其中氢卤酸的应用浓度为 20wt-% 或以上。

[0070] (18) 根据 (16) 或 (17) 的方法, 其中浓酸的应用浓度为 30wt-% 或以上, 优选 48wt-% 或 62wt-% 氢溴酸或者 35-38wt-% 盐酸, 更优选 48wt-% 氢溴酸。

[0071] (19) 根据 (1) 至 (7) 中任意一项的方法, 其中根据 (1) 的步骤 a) 在温度为 20℃ 至回流、优选 25 至 30℃ 下进行。

[0072] (20) 根据 (19) 的方法, 其中脱保护反应是脱三苯甲基。

[0073] (21) 根据 (4) 的方法, 其中有机溶剂与水的比例优选为 10 : 1 至 1 : 4 (体积比) 之间、更优选 4 : 1 至 1 : 1 (体积比) 之间。

[0074] (22) 根据 (1) d) 的方法, 其中应用至少一种可与水混溶的溶剂和水的混合物。

[0075] (23) 根据 (22) 的方法, 其中应用丙酮、乙腈、低级醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺, 优选应用低级醇、丙酮或乙腈, 最优选应用丙酮。

[0076] (24) 根据 (22) 或 (23) 的方法, 其中有机溶剂与水的比例为 2 : 1 至 1 : 3 (体积比) 之间、优选约 1 : 2 (体积比)。

[0077] (25) 根据 (22) 至 (24) 的方法, 其中加入无机碱的水溶液, 所述的无机碱选自碱和碱土碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物和醇盐, 优选应用碳酸氢盐, 更优选应用 NaHCO_3 。

[0078] (26) 制备包含项目 (8) 至 (12) 中任意一项的奥美沙坦酯氢卤酸盐的药物组合物的方法, 该方法包括将项目 (8) 至 (12) 中任意一项的奥美沙坦酯氢卤酸盐与可药用载体混合。

[0079] (27) 包含项目 (8) 至 (12) 中任意一项的奥美沙坦酯氢卤酸盐或通过根据 (1) 的方法可获得的奥美沙坦酯的片剂。

[0080] 在本发明主要的实施方案中, 该方法包括形成包含奥美沙坦酯 (其可以是保护形式) 和氢卤酸的溶液。其可以通过形成氢卤酸溶液并且将奥美沙坦酯 (其可以是保护的) 溶于其中或者通过将奥美沙坦酯 (任选保护的) 溶于溶剂中, 然后加入氢卤酸 (其可以是液体或气体形式) 而实现。

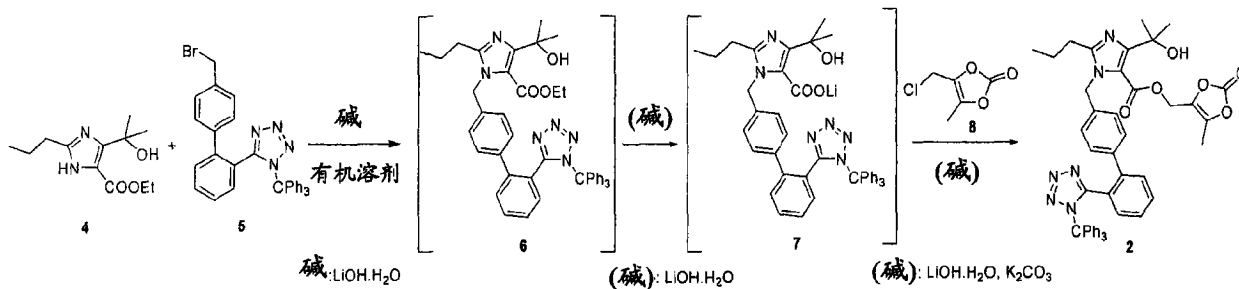
[0081] 当在该方法中制备奥美沙坦酯时, 奥美沙坦酯是保护形式并且将保护的奥美沙坦酯溶于包含氢卤酸的溶液中以除去保护基。当该方法是纯化之一时, 将奥美沙坦酯本身溶于包含氢卤酸的溶液中。在两种方法中, 奥美沙坦酯以氢卤酸盐形式存在, 其可以任选转化为奥美沙坦酯。

[0082] 可以用于本发明方法的步骤 a) 的保护的奥美沙坦酯可以由任何来源提供, 并且可以通过已知方法制备, 例如 WO 2007/017135 中描述的那些方法。

[0083] 提供保护的奥美沙坦酯的优选方式是应用一锅法, 该方法具有以下步骤: i) 将

4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-甲酸乙酯 (4) 用 4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苄基溴 (5) 在有机溶剂中、在碱的存在下进行烷基化, 得到三苯甲基奥美沙坦乙酯 (6), ii) 将三苯甲基奥美沙坦乙酯 (6) 在有机溶剂中、在碱的存在下进行水解, 形成三苯甲基奥美沙坦盐 (7), 以及 iii) 将三苯甲基奥美沙坦盐 (7) 用 4-氯甲基-5-甲基-1,3-间二氧杂环戊烯-2-酮 (8) 在有机溶剂中、在碱的存在下进行酯化, 形成三苯甲基奥美沙坦酯 (2), 如下示意图 5 所示。

[0084]



[0085] 示意图 5

[0086] 在优选的实施方案中, 在步骤 i) 至 iii) 的各步中应用相同类型的有机溶剂, 优选其中有有机溶剂是 N,N-二甲基乙酰胺。在步骤 i) 至 iii) 的各步中应用相同类型的碱, 优选其中碱是氢氧化锂水合物。

[0087] 应用一锅法是有机合成中简单并且有效的方法, 但是其仅在商业上有价值, 其中可以将杂质的水平最小化以得到适当的产率。因此, 本发明进一步的有利之处在于其给出了由三苯甲基奥美沙坦酯获得纯奥美沙坦的改善的方法, 该方法是一锅法, 其可以用于制备三苯甲基奥美沙坦酯。

[0088] 在本发明第一个实施方案中, 包含氢卤酸的溶液包含一种或多种可与水混溶的有机溶剂和水的混合物。可与水混溶的有机溶剂优选选自 C₁-C₆ 醇、C₁-C₆ 酮、C₁-C₆ 腈、C₁-C₆ 酰胺、C₁-C₆ 醚、二甲亚砜或它们的混合物, 其中可与水混溶的有机溶剂优选包括丙酮、乙腈、乙醇、叔丁醇、四氢呋喃或 1,4-二噁烷, 并且最优选包括丙酮。

[0089] 将可与水混溶的有机溶剂从溶液中部分或全部除去以引起奥美沙坦酯氢卤酸盐的形成。

[0090] 氢卤酸优选作为水溶液应用, 浓度为 10wt-% 或以上, 最优选浓酸例如 48wt-% 或 62wt-% 氢溴酸或者 35-38wt-% 盐酸。48wt-% 氢溴酸是最优选的。有机溶剂与水的比例优选为 10:1 至 1:4 (体积比) 之间、更优选 4:1 至 1:1 (体积比) 之间。

[0091] 当该方法用于制备奥美沙坦酯时, 应用或首先形成保护的奥美沙坦酯。保护基可以是任何常用的保护基, 例如三丁基甲锡烷基、烷基、芳基烷基、二芳基烷基或三芳基烷基, 例如叔丁基或二苯基乙基。优选保护基是三苯基甲基。在该情况中, 保护的奥美沙坦酯是在四唑环上带有三苯基甲基保护基的 1-((2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基)甲基)-4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-甲酸 (5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基) 甲酯。三苯甲基奥美沙坦酯的脱三苯甲基化通过应用氢卤酸在溶解奥美沙坦酯和奥美沙坦酯氢卤酸盐但使三苯基甲醇沉淀 (如果加入水) 的介质中进行。然后通过过滤将三苯基甲醇除去。

[0092] 在该第一个实施方案中, 沉淀的氢卤酸盐具有形式 A, 其在以下进一步讨论。

[0093] 在第二个实施方案中,包含氢卤酸的溶液(其中任选保护的奥美沙坦酯溶于其中)包含四氢呋喃。将溶液冷却和/或加入反溶剂,以引起奥美沙坦酯氢卤酸盐的形成。

[0094] 在该情况中,脱保护、优选脱三苯甲基化反应在温度为 20℃至回流、优选 25 至 30℃下进行,并且分离通过冷却至 -10 至 5℃、优选约 0℃进行。氢卤酸优选作为上述水溶液应用。

[0095] 可选择的或另外,降低温度,加入反溶剂以引起形成,其中反溶剂优选选自芳香族或脂肪族烃和非环醚,特别优选非环醚,最优选二异丙基醚。

[0096] 在第二个实施方案中奥美沙坦酯盐以四氢呋喃(THF)溶剂化物的形式分离。其为形式 B,将在以下进一步讨论。

[0097] 在任一实施方案中,分离的奥美沙坦酯氢卤酸盐非常纯。如果需要,其可以通过将其溶于四氢呋喃中并且通过冷却和/或在溶液中加入反溶剂进行重结晶而进一步纯化。将奥美沙坦酯氢卤酸盐转化为奥美沙坦酯,其是通过将其溶于酸性溶液中,然后将溶液的 pH 升高至 5 至 8 之间而进行,在该 pH 点奥美沙坦酯沉淀。本发明方法可以产生奥美沙坦酯(1,在示意图 1 中),纯度大于 99.7%。其可以任选进行重结晶,优选在乙腈中重结晶。

[0098] 更详细的是,在根据本发明第一个实施方案的优选方法中,将三苯甲基奥美沙坦酯(2,在示意图 2 中)加入至至少一种可与水混溶的有机溶剂和水的混合物中。丙酮是最优选的。有机溶剂与水的比例优选为 10 : 1 至 1 : 4(体积比)之间、更优选 4 : 1 至 1 : 1(体积比)之间。在该混合物中加入氢卤酸 HX,优选 HBr 或 HCl。氢卤酸可以作为水溶液或气体加入,优选作为浓水溶液加入。优选加入的酸的量为 2 至 10 摩尔当量之间、更优选 3 至 4 当量之间、最优选约 3 当量。反应进行的温度范围可以是 -10 至 50℃、更优选 20 至 30℃。将混合物搅拌 1 至 16 小时、优选 2 至 4 小时。

[0099] 在分离沉淀的三苯基甲醇之前,将水加入至混合物中以改变有机溶剂与水的比例至约 1 : 3 至约 1 : 5、优选至约 1 : 4。随后通过任何本领域已知的方法将三苯基甲醇从溶液中分离出来,所述的方法例如离心或过滤。

[0100] 将滤液浓缩以完全或部分除去有机溶剂并且将产生的水悬浮液在温度范围为 0℃至室温下搅拌以获得最大产率,然后过滤以收集奥美沙坦酯氢卤酸盐。

[0101] 从水或水溶液中沉淀出来的奥美沙坦酯氢卤酸盐是形式 A。从水或水溶液中沉淀出来的奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A 的特征在于 X-射线衍射图基本如图 1 所示,特别具有以下 $2-\theta$ 值:8.1、12.6、13.3、14.3、18.9、25.3。其特征还在于如图 2 所示的 IR 光谱,其具有代表性的峰为约 1138、930、820、763、708 cm^{-1} 。其特征还在于如图 3 所示的 DSC 差示热分析图,其显示很宽的吸热峰,其对应于伴有分解的熔化,在温度为约 81℃开始并且峰值为约 87℃。

[0102] 奥美沙坦酯盐酸盐形式 A 从水或水溶液中沉淀出来。其特征在于 X-射线衍射图基本如图 7 所示,特别具有以下 $2-\theta$ 值:10.3、10.8、14.9、16.3、24.0、25.4。其特征还在于如图 8 所示的 IR 光谱,其具有代表性的峰为约 1819、1493、1395、1380、1375、1360、1333、1316、1137、1010、940、918、878、526 cm^{-1} 。其特征还在于如图 9 所示的 DSC 差示热分析图,其显示两个特征峰为约 125℃和约 139℃,其对应于熔化和降解。

[0103] 更详细的是,在根据本发明第二个实施方案的优选方法中,将三苯甲基奥美沙坦酯溶于 THF 中,并且氢卤酸例如氢溴酸的浓度为 10wt-%至 100wt-%(100wt-%对应于气态

溴化氢)。优选加入 48wt-%至 62wt-%氢溴酸并且该反应在温度为 20℃至回流、优选 25 至 30℃下进行 30 分钟至 2 小时、优选 1 小时。然后,将混合物冷却至 -10 至 5℃并且在 -10 至 5℃下搅拌 1 至 2 小时。将获得的氢溴酸盐通过过滤或离心分离。可以将奥美沙坦酯氢卤酸盐重结晶以进一步将其纯化,该重结晶在适合的溶剂例如 THF、乙醚或它们的混合物、优选在 THF 中进行。

[0104] 通常,奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 从奥美沙坦酯氢溴酸盐的 THF 溶液或富含 THF 的混合物的溶液中获得。优选奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 通过将奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A 在 THF 中重结晶形成。其特征在 X-射线衍射图基本如图 4 所示,特别具有以下 2- θ 值:7.5、10.5、20.3、21.6、22.7、24.3。其特征还在于如图 5 所示的 IR 光谱,其具有代表性的峰为约 1145、922、831、768、704、690 cm^{-1} 。其特征还在于如图 6 所示的 DSC 差示热分析图,其显示明显的脱溶剂化的吸热峰,该峰在约 56℃。在约 83℃处的吸热峰对应于伴有分解的熔化。

[0105] 奥美沙坦酯盐酸盐形式 B 通过将奥美沙坦酯盐酸盐形式 A 在 THF 或 THF 与乙醚的混合物中重结晶而形成。其特征在 X-射线衍射图基本如图 10 所示,特别具有以下 2- θ 值:7.5、9.7、12.8、17.2、21.7、22.6。其特征还在于如图 11 所示的 IR 光谱,其具有代表性的峰为约 1826、1502、1386、1365、1331、1145、1006、950、923、517 cm^{-1} 。其特征还在于如图 12 所示的 DSC 差示热分析图,显示特征吸热峰,开始温度为约 49℃并且峰值为约 54℃,并且脱溶剂化的焓为约 -59J/g。脱溶剂化后,溶剂化物在约 80℃下分解。

[0106] 任选的是,在任一实施方案中,为了将奥美沙坦酯氢卤酸盐转化为奥美沙坦酯,将奥美沙坦酯氢卤酸盐溶于至少一种可与水混溶的溶剂和水的混合物中。适合的可与水混溶的有机溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、低级醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基乙酰胺。优选醇、丙酮和乙腈;最优选丙酮。有机溶剂与水的比例优选为 2:1 至 1:3(体积比)之间、更优选约 1:2(体积比)。

[0107] 在该溶液中加入无机碱水溶液,所述的无机碱选自碱和碱土碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物、醇盐,优选碳酸氢盐,更优选 NaHCO_3 。所用的碱的量应当将 pH 提高至约 5 至 8、更优选 5.5 至 6.5。混合物的温度应当保持在约 0 至约 30℃、更优选约 20 至约 25℃,直至奥美沙坦酯沉淀,然后保持在约 0 至约 5℃,以获得最大产率。

[0108] 将沉淀的奥美沙坦酯应用任何本领域已知的方法收集,所述的方法例如离心或过滤。

[0109] 任选的是,奥美沙坦酯可以在适合的溶剂中重结晶,所述的适合的溶剂例如丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯以及它们的混合物或它们与水的混合物;优选丙酮和乙腈,更优选乙腈。

[0110] 当溶于生理介质中时,通过根据本发明的第一方面的方法可获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐或奥美沙坦酯表现与奥美沙坦酯类似并且作为抗高血压药预期显示出可比较的有效性,因此它们可以用于制备药物组合物;优选用于治疗高血压。药物组合物的制备可以通过应用药物技术领域众所周知的方法进行。例如,将通过根据本发明的第一方面的方法可获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐或奥美沙坦酯与可药用载体混合并且任选进一步进行湿法制粒、直接压制等方法。优选的是,将如此获得的物质应用压片机进行压片,以获得包含根据第一方面的方法可获得的奥美沙坦酯氢卤酸盐或奥美沙坦酯的片剂。

实施例

[0111] 以下实施例用于说明本发明的各方面,并且不旨在以任何方式限制本发明。

[0112] 本说明书中所用的纯度是通过 HPLC 确定的并且定义为奥美沙坦酯的面积与总面积的比。特别的是,其可以通过将混合物进样至 C18 柱色谱中并且应用水 / 乙腈和磷酸盐缓冲液 (pH 2.5) 作为洗脱剂而确定。

[0113] X-射线粉末衍射是用衍射仪 X'Pert PRO MPD 记录的;CuK α 辐射,并且应当理解的是衍射信号的强度可以作为样品或取向的颗粒大小的函数而不同,并且在不同条件下记录的衍射,即不同的衍射仪的差异可以为 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$,但是优选不大于 $\pm 0.1^\circ$ $2-\theta$ 。

[0114] IR 光谱用 Nicolet Nexus FT-IR 记录。熔点通过 Mettler Toledo DSC822 确定。

[0115] 实施例 1- 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A 的形成

[0116] 将三苯甲基奥美沙坦酯 (8g, 10mmol) 加入至丙酮 (35mL) 和水 (10mL) 的混合物中。在产生的悬浮液中加入 48wt-% 含水氢溴酸 (3.5mL, 30mmol)。然后,将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水 (130mL) 并且将混合物再搅拌 30 分钟。将沉淀的三苯基甲醇过滤。将滤液在 40°C 下真空浓缩至 100mL。然后在室温下剧烈搅拌 1 小时,然后在 0°C 下再剧烈搅拌 30 分钟。将沉淀过滤,得到 4.7g 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A (97.6% 面积)。

[0117] 实施例 2- 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 的形成

[0118] 将奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A (4.7g, 97.6% 面积) 加入至 THF (80mL) 中并且将混合物在室温下剧烈搅拌 1 小时。将沉淀过滤并且用少量的冷的 THF 洗涤,得到 4.9g 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B (99.4% 面积)。

[0119] 实施例 3- 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 的形成

[0120] 将三苯甲基奥美沙坦酯 (8g, 10mmol) 溶于 THF (50mL) 中并且加入 48wt-% 含水氢溴酸 (3.5mL, 30mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时,然后在 0°C 下搅拌 1 小时。将沉淀过滤,用冷的 THF (20mL) 洗涤并且在室温下真空干燥过夜,得到 5.7g 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B (98.6% 面积)。

[0121] 实施例 4- 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B 的形成

[0122] 将三苯甲基奥美沙坦酯 (8g, 10mmol) 溶于 THF (25mL) 和乙醚 (25mL) 中并且加入 48wt-% 含水氢溴酸 (3.5mL, 30mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时,然后在 0°C 下搅拌 1 小时。将沉淀过滤,用冷的 THF (20mL) 洗涤并且在室温下真空干燥过夜,得到 5.0g 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B。

[0123] 实施例 5- 奥美沙坦酯盐酸盐形式 A 的形成

[0124] 将三苯甲基奥美沙坦酯 (8g, 10mmol) 加入至丙酮 (35mL) 和水 (10mL) 的混合物中。在产生的悬浮液中加入 37wt-% 含水盐酸 (2.5mL, 30mmol)。然后,将混合物在室温下搅拌 4 小时。加入水 (130mL) 并且将混合物再搅拌 30 分钟。将沉淀的三苯基甲醇过滤。将滤液在 40°C 下真空浓缩至 100mL,然后在室温下剧烈搅拌 1 小时,然后在 0°C 下再剧烈搅拌 30 分钟。将沉淀过滤,得到 4.7g 奥美沙坦酯盐酸盐形式 A (98.3% 面积)。

[0125] 实施例 6- 奥美沙坦酯盐酸盐形式 B 的形成

[0126] 将奥美沙坦酯盐酸盐形式 A (5g, 92.5% 面积) 加入至 THF (80mL) 中并且将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后在 0°C 下搅拌 1 小时。将沉淀过滤并且用少量的冷的 THF 洗涤,

得到 4.9g 奥美沙坦酯盐酸盐形式 B(99.3%面积)。

[0127] 实施例 7- 奥美沙坦酯的形成

[0128] 将奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B(5.8g) 加入至丙酮 (13mL) 和水 (26mL) 的混合物中并且在室温下搅拌, 得到澄清溶液。在剧烈搅拌下, 缓慢加入 NaHCO_3 的饱和水溶液 (5.4mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 0°C 下搅拌 1 小时。将产物过滤, 用冷水洗涤并且在乙腈中重结晶, 得到 3.3g 奥美沙坦酯 (99.86%面积)。

[0129] 实施例 8- 奥美沙坦酯的形成

[0130] 将奥美沙坦酯盐酸盐形式 B(4.9g) 加入至丙酮 (13mL) 和水 (26mL) 的混合物中并且在室温下搅拌, 得到澄清溶液。在剧烈搅拌下, 缓慢加入 NaHCO_3 的饱和水溶液 (5.8mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 0°C 下搅拌 1 小时。将产物过滤, 用冷水洗涤并且在乙腈中重结晶, 得到 3g 奥美沙坦酯 (99.84%面积)。

[0131] 实施例 9- 奥美沙坦酯的形成

[0132] 将三苯甲基奥美沙坦酯 (18g, 22.5mmol) (95.5%面积) 加入至丙酮 (68mL) 和水 (22mL) 的混合物中。在产生的悬浮液中加入 48wt-% 含水氢溴酸 (8.5mL, 72mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水 (180mL) 并且将混合物再搅拌 15 分钟。将沉淀的三苯基甲醇过滤。将滤液在 40°C 下真空浓缩至 200mL, 然后在室温下剧烈搅拌 20 分钟, 然后在 0°C 下再剧烈搅拌 40 分钟。将沉淀过滤并且在 25°C 下真空干燥过夜, 得到 12.9g 奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 A。将其加入至 THF (150mL) 中并且将混合物在室温下剧烈搅拌 30 分钟并且在 0°C 下剧烈搅拌 1 小时。将沉淀过滤并且用 25mL 冷的 THF 洗涤, 得到奥美沙坦酯氢溴酸盐形式 B, 将其溶于水 (100mL) 和丙酮 (50mL) 的混合物中。在澄清溶液中加入 NaHCO_3 的饱和水溶液以将 pH 升高至 5.6。将混合物在室温下搅拌 1 小时并且在 0°C 下搅拌 2 小时。将沉淀过滤, 用水洗涤, 然后在乙腈 (87mL) 中重结晶, 得到 8.3g 奥美沙坦酯 (99.74%面积)。

[0133] 实施例 10- 奥美沙坦酯的形成

[0134] 将三苯甲基奥美沙坦酯 (250g, 310mmol) (97.3%面积) 溶于 THF (1560mL) 中并且缓慢加入 48wt-% 含水氢溴酸 (70.6mL, 625mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌。1 小时后, 沉淀形成。将混合物在 25°C 下再搅拌 1 小时, 然后冷却至 -5°C 并且在 -5°C 下搅拌 1.5 小时。将沉淀过滤。将 940mL THF 加入至沉淀中并且将混合物在 25°C 下搅拌 1 小时, 然后在 -5°C 下搅拌 1 小时。然后将沉淀过滤并且用冷的 THF (150mL) 洗涤。然后, 将其溶于水 (875mL) 和丙酮 (440mL) 的混合物中。在澄清溶液中加入 5% NaHCO_3 水溶液以将 pH 升高至 5.15。将混合物在室温下搅拌 1 小时并且在 0°C 下搅拌 1 小时。将沉淀过滤, 用水洗涤, 然后在乙腈 (280mL) 和水 (70mL) 的混合物中重结晶, 得到 124.5g 奥美沙坦酯 (99.68%面积)。

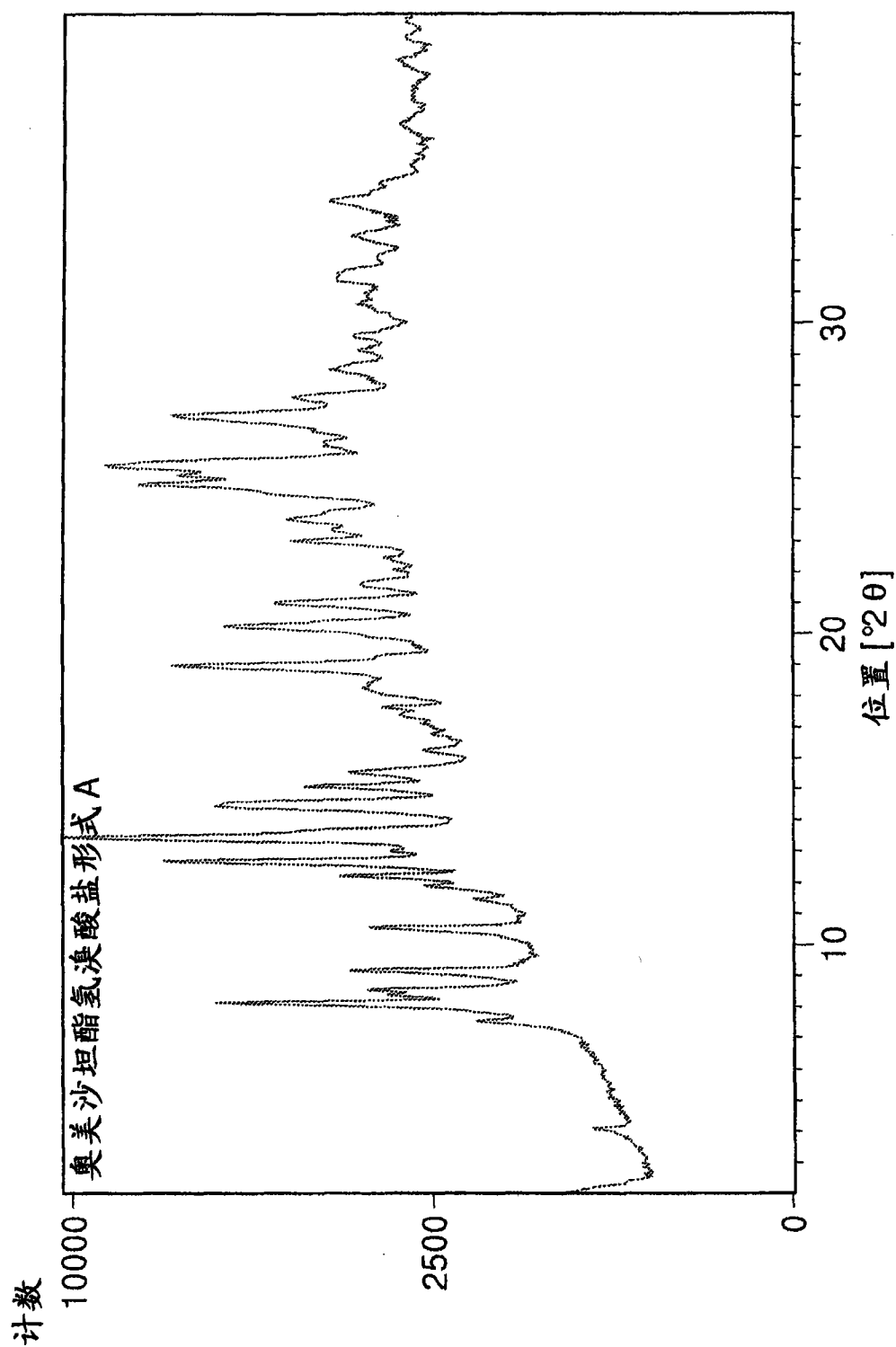


图 1

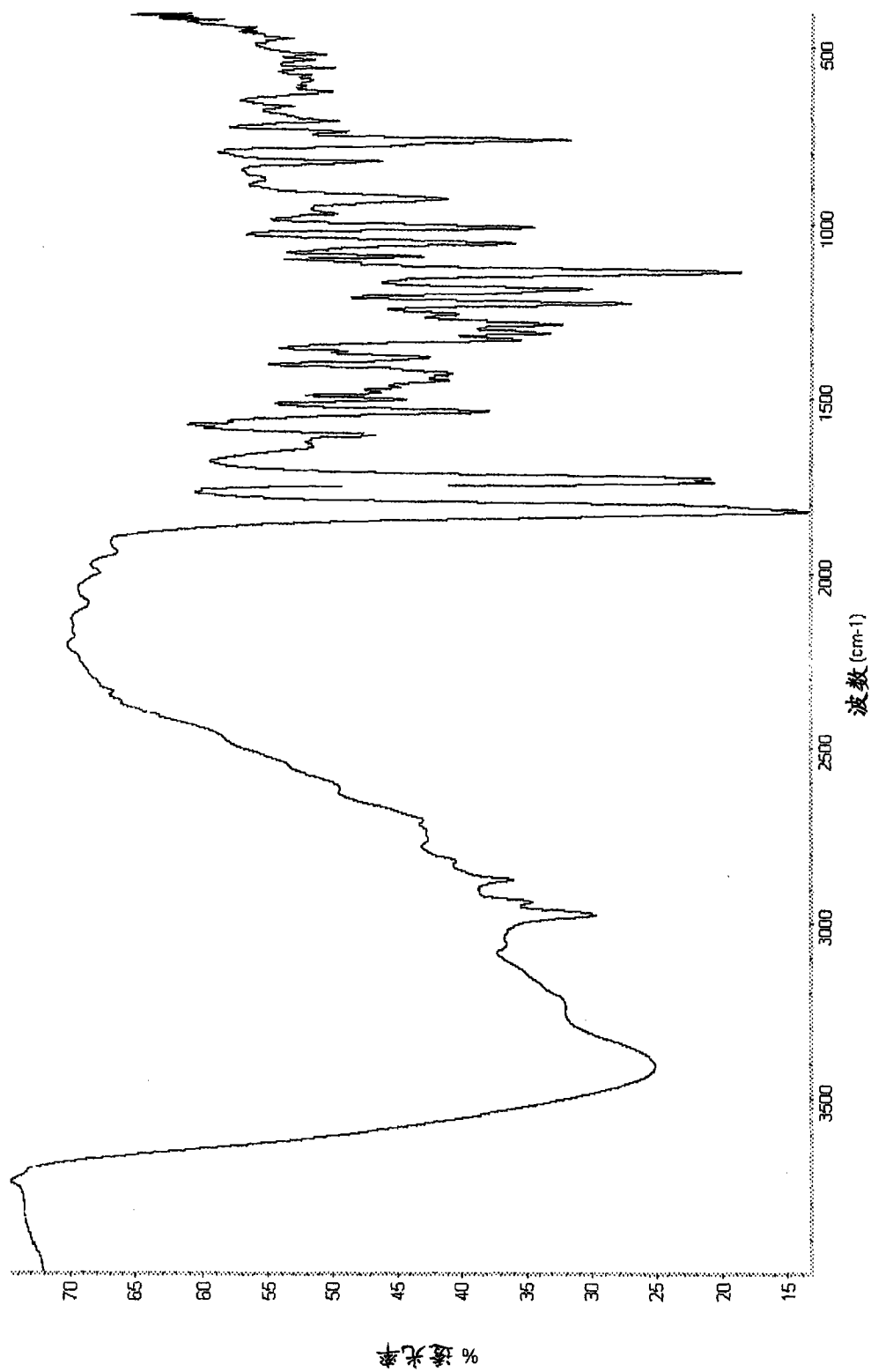


图 2

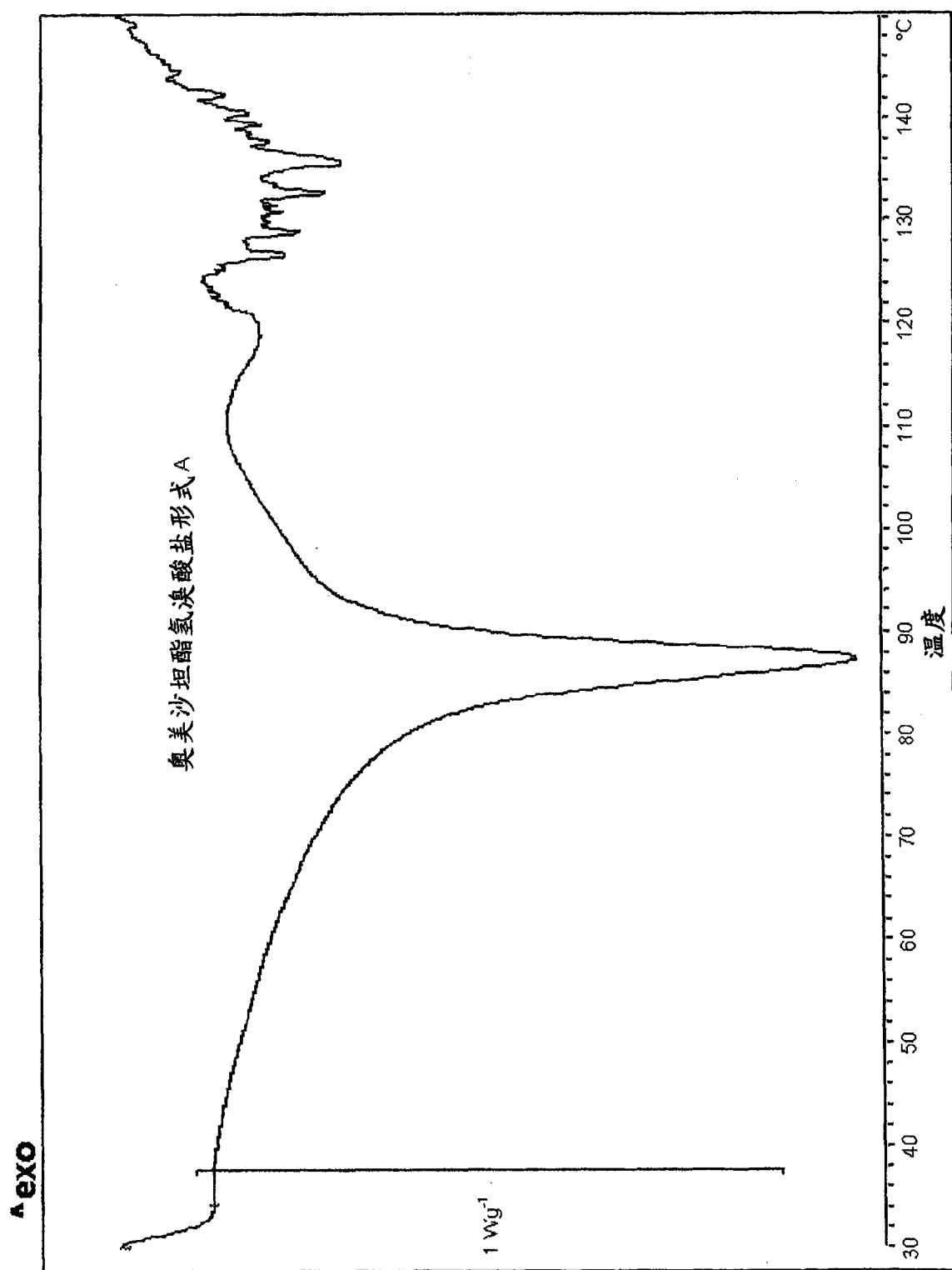


图 3

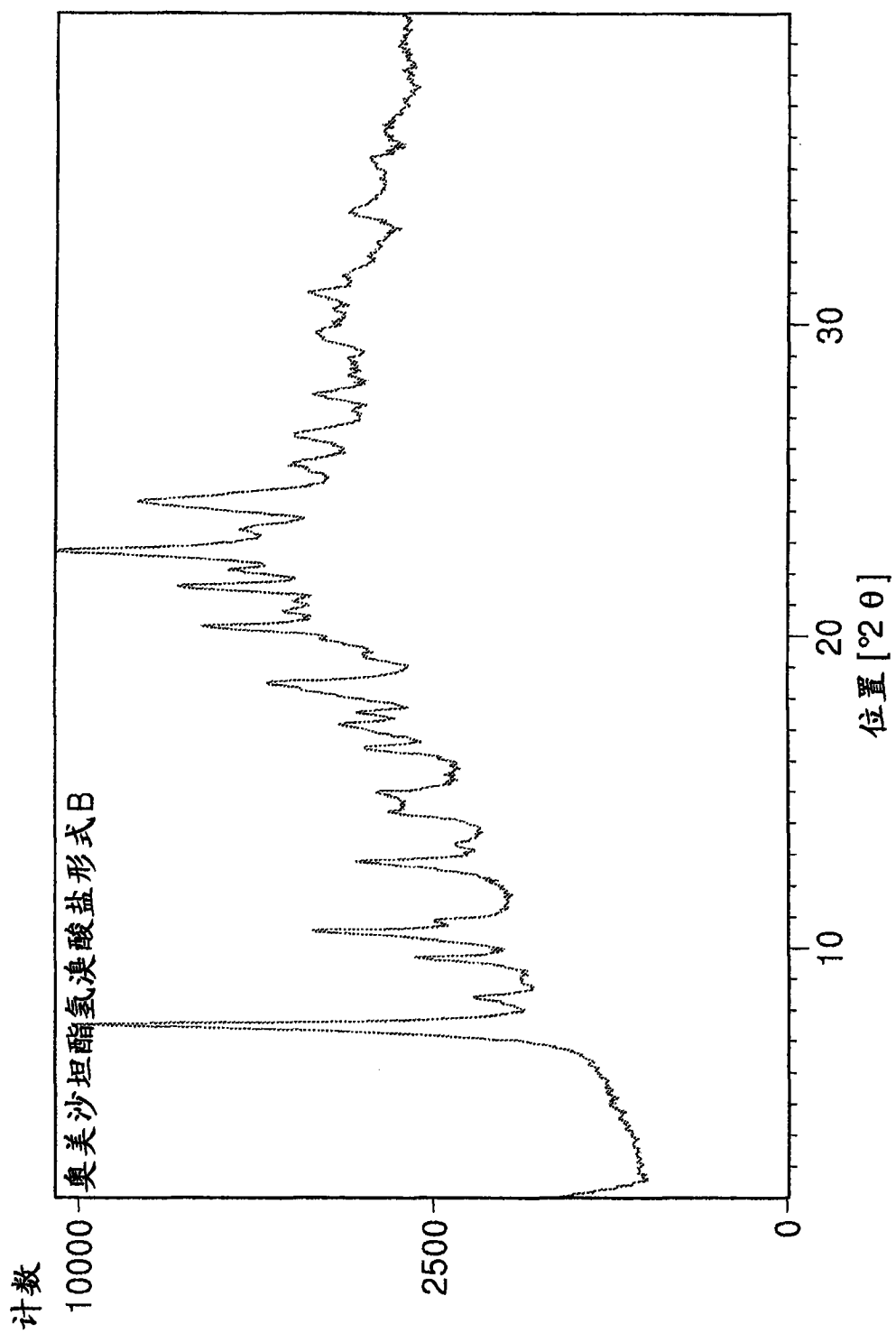


图 4

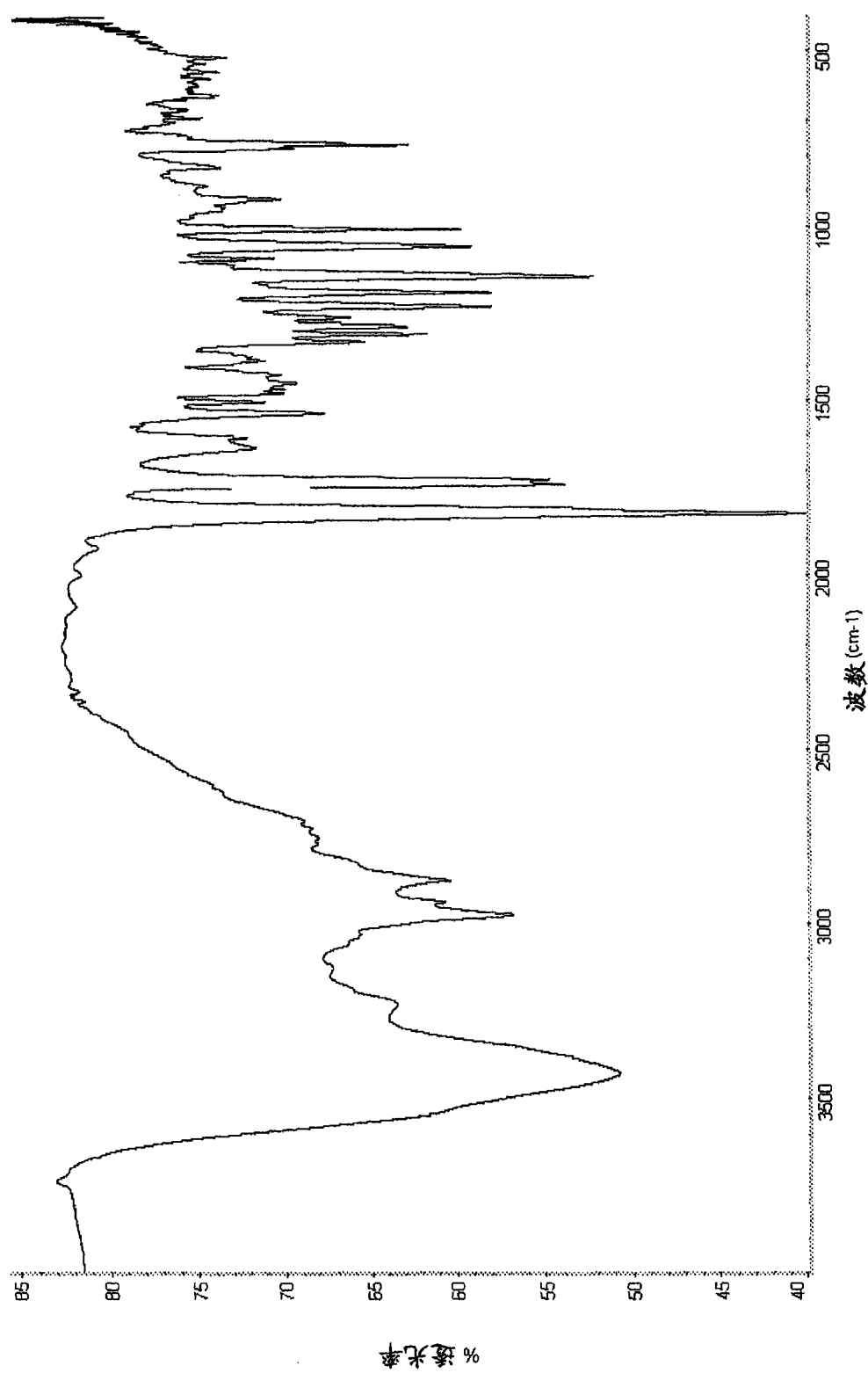


图 5

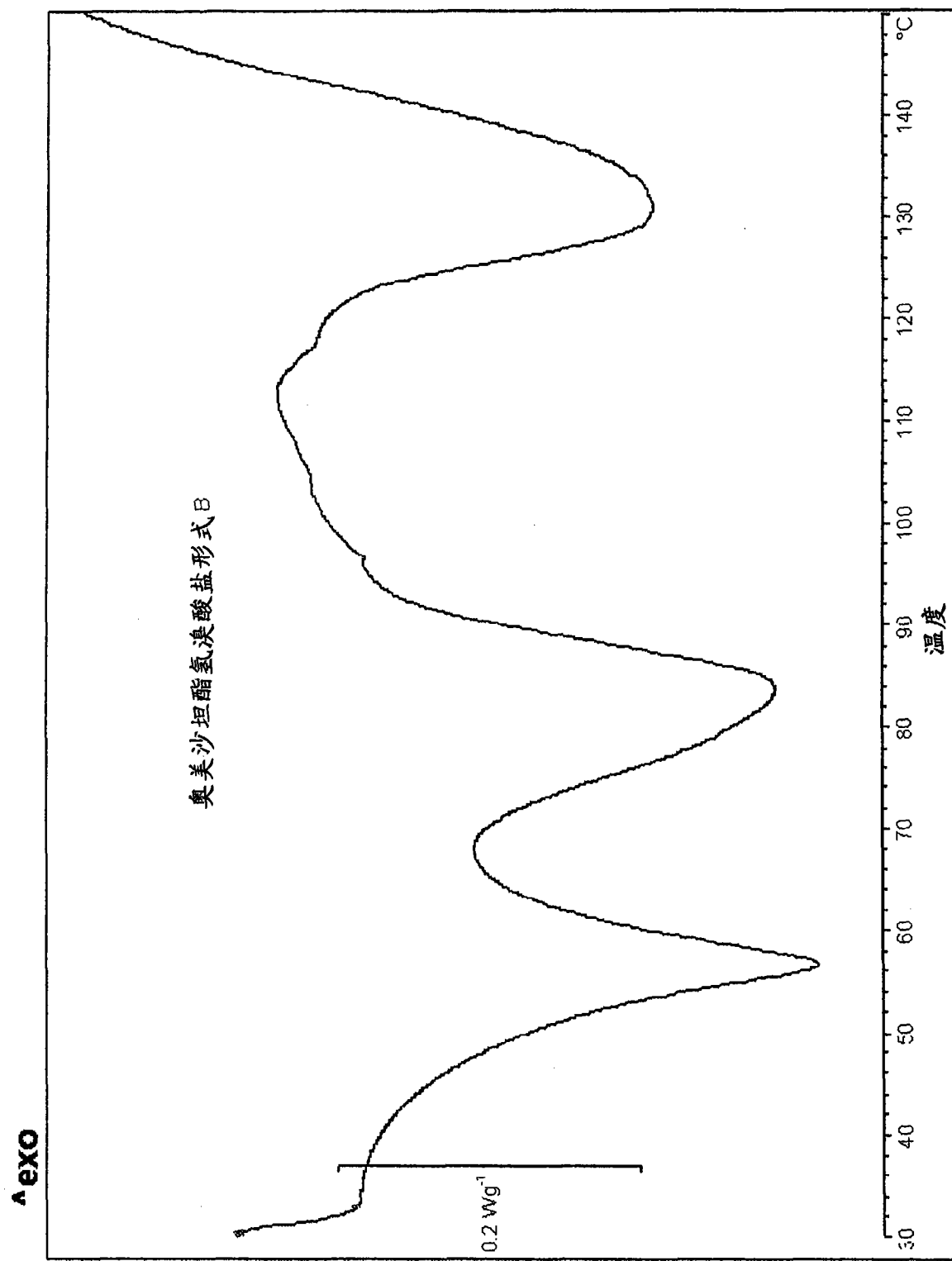


图 6

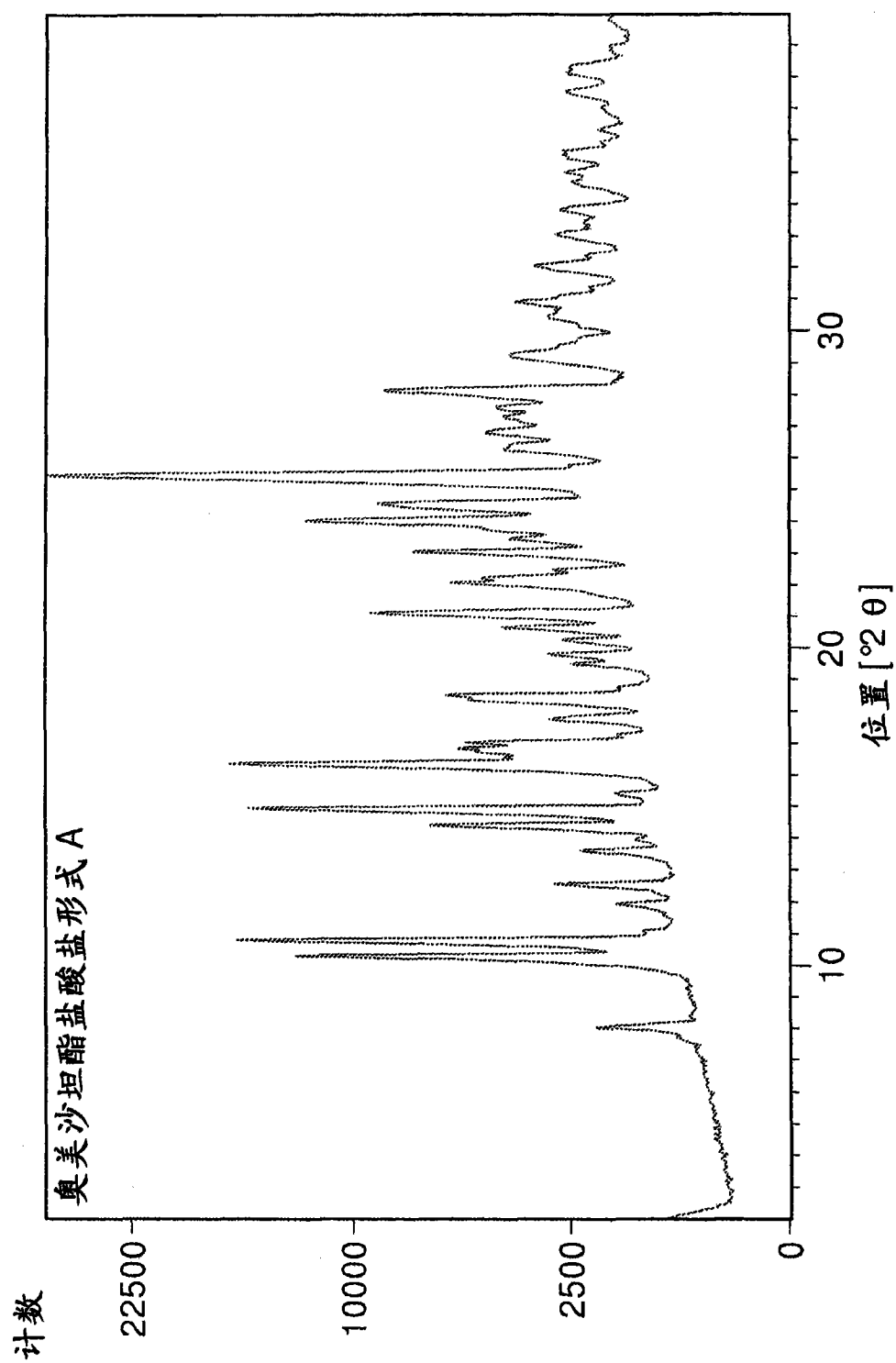


图 7

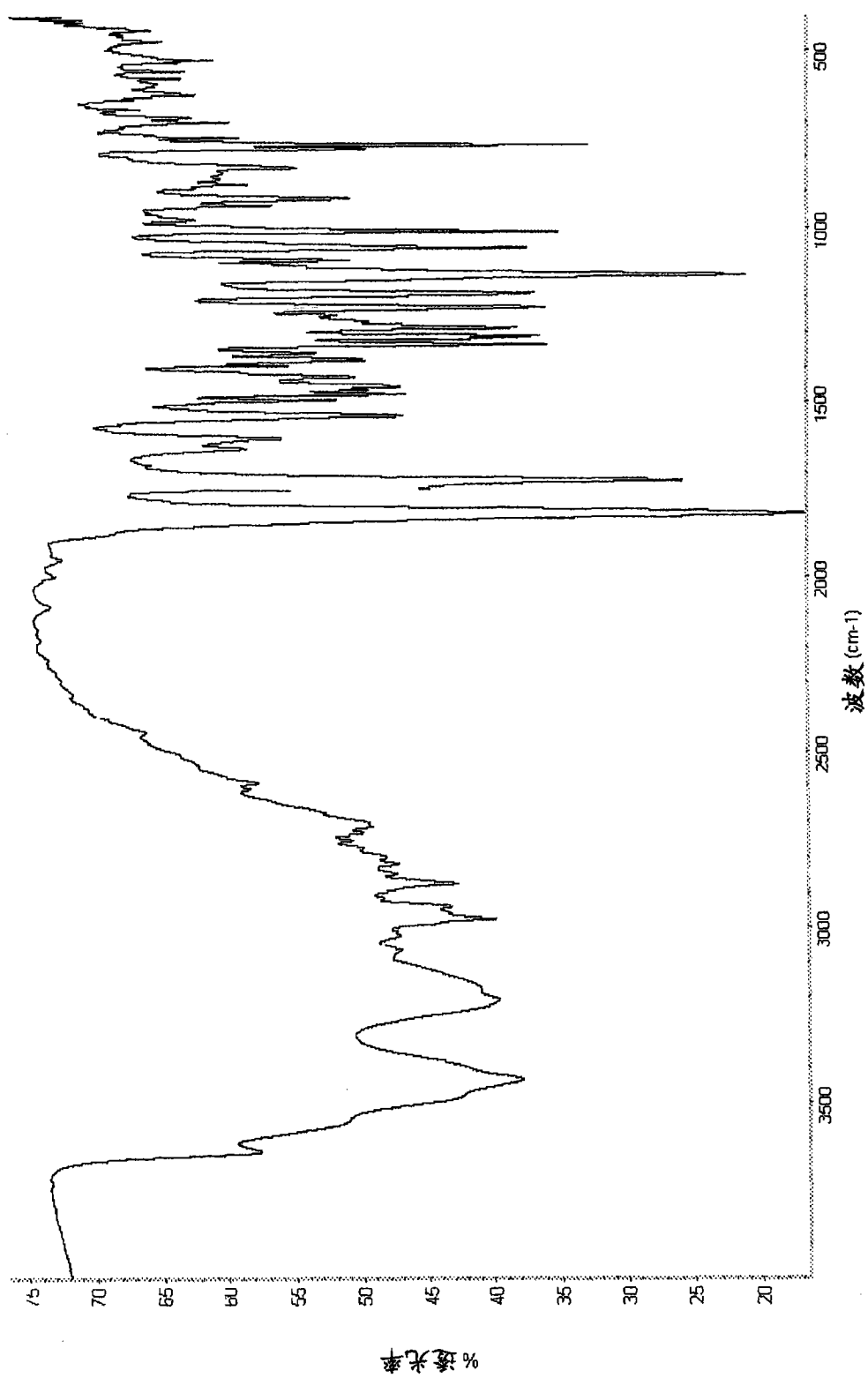


图 8

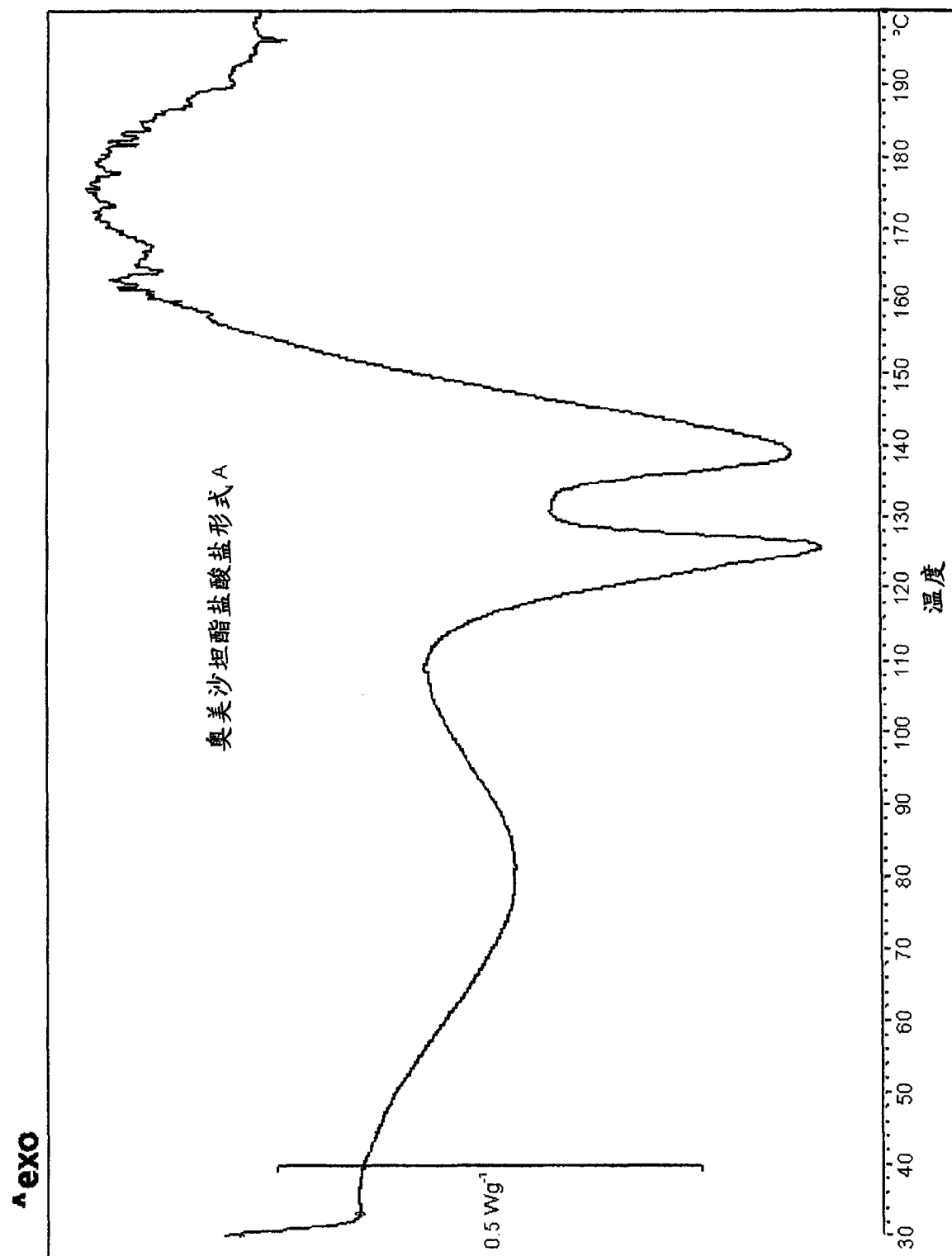


图 9

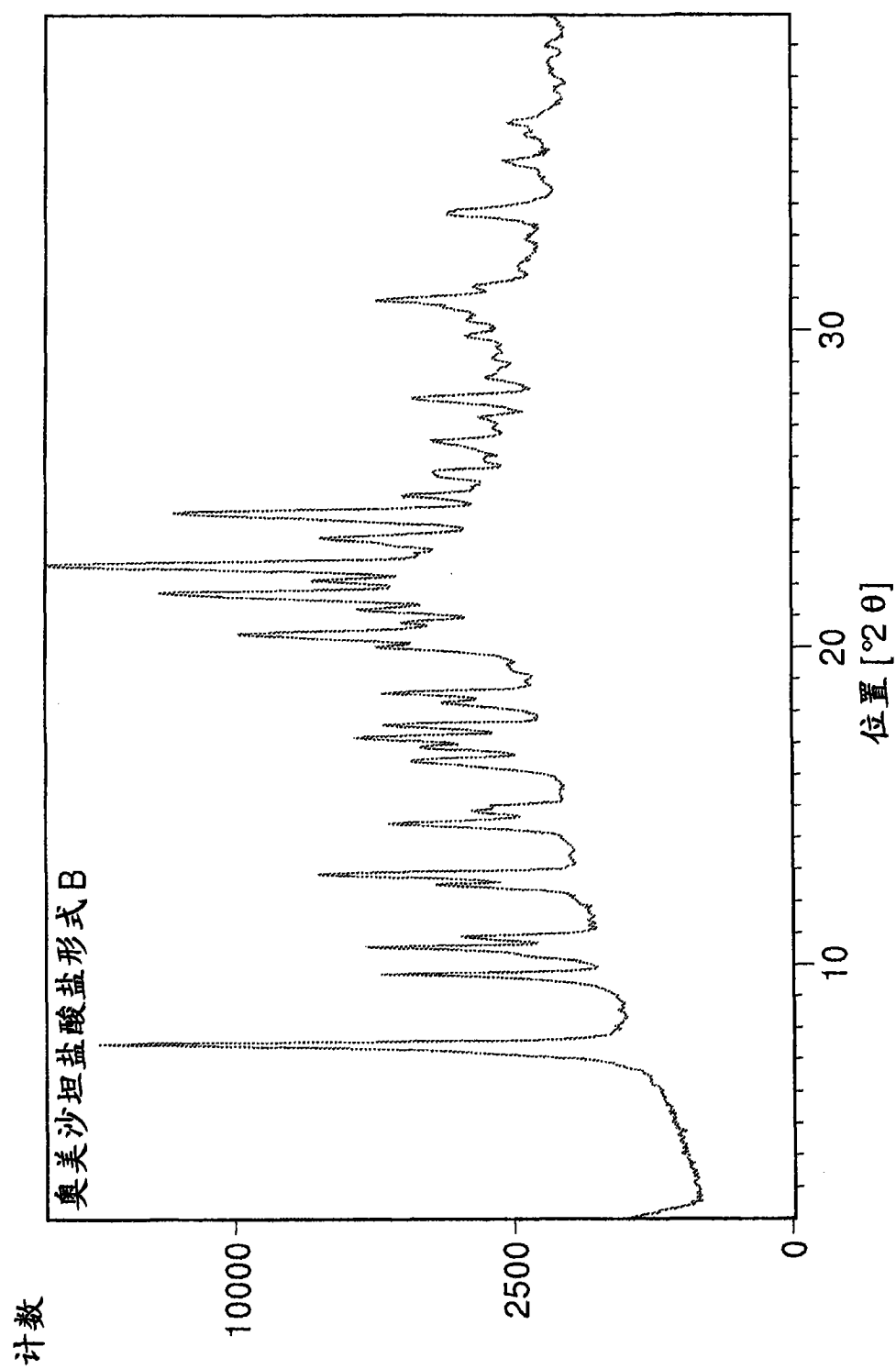


图 10

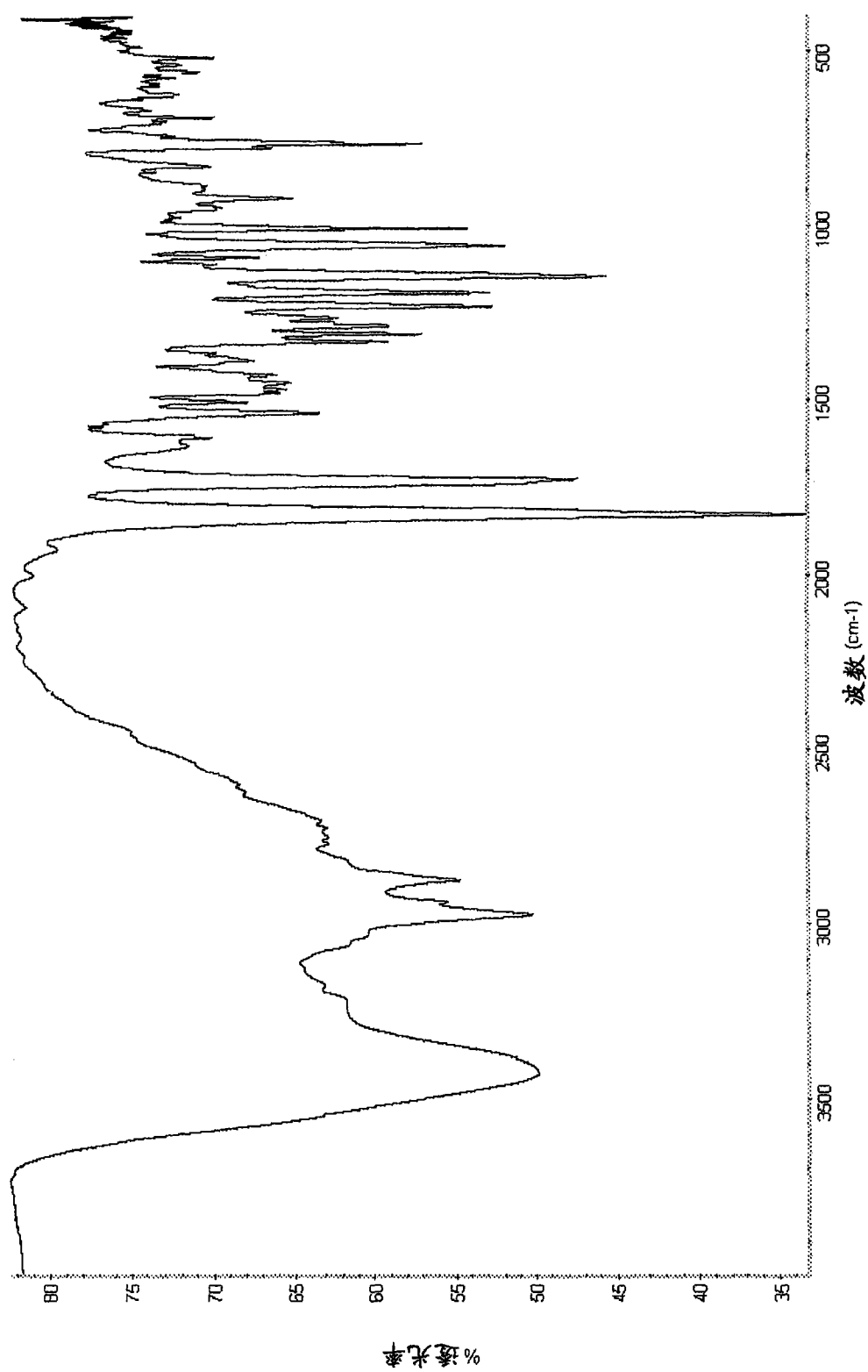


图 11

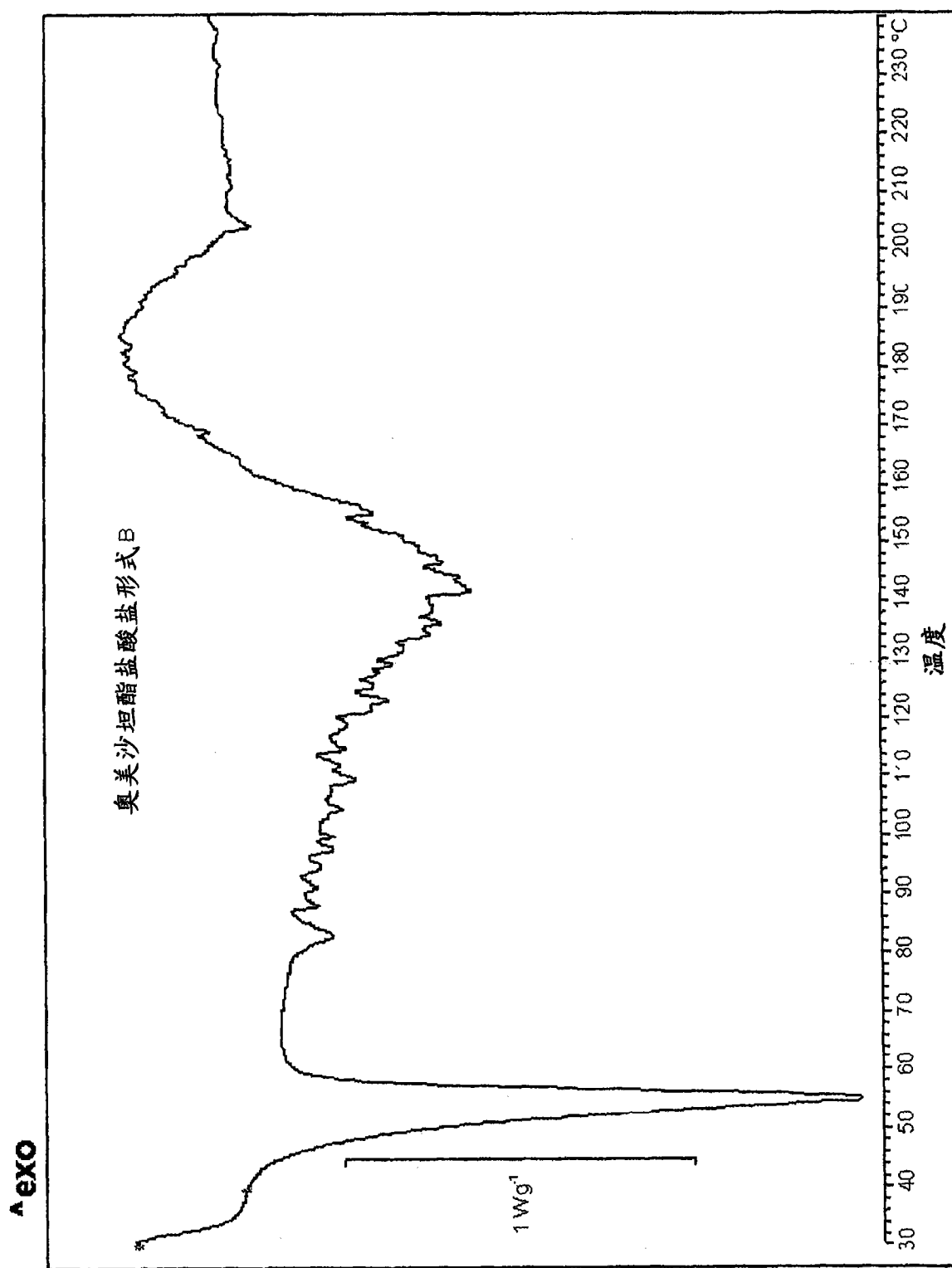


图 12