

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2004**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.01.2006**
(Věstník č. 1/2006)

(21) Číslo dokumentu:

2004-699

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/52

(1974.07)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, a. s., 10237, CZ

(72) Původce:

Štěpánková Hana, Český Brod, CZ

Pihera Pavel, Praha, CZ

Hajiček Josef, Praha, CZ

(74) Zástupce:

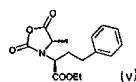
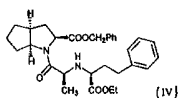
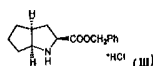
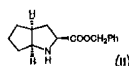
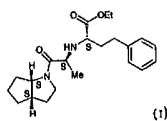
Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby ramiprilu

(57) Anotace:

Způsob výroby ramiprilu vzorce I, při němž se hydrochlorid benzylesteru vzorce III převede na benzylester vzorce II, ten dále reakcí s karboxanhydridem vzorce V poskytne benzylester ramiprilu vzorce IV, který se dále převede na samotný ramipril vzorce I.

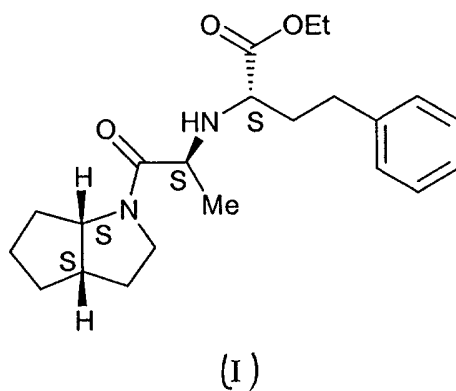


CZ 2004 - 699 A3

Způsob výroby ramiprilu

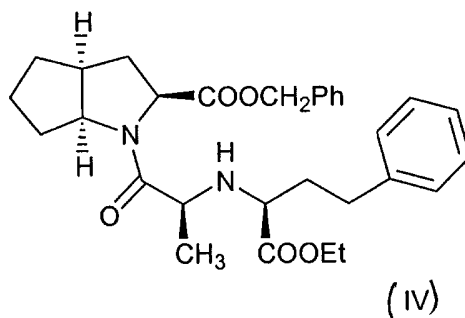
Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby ramiprilu, což je chemickým názvem (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[[[(S)-1-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]propanoyl]-oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboxylová kyselina vzorce I

Dosavadní stav techniky

Ramipril (I) je známá aktivní látka užívaná k léčbě hypertenze, chronického srdečního selhání a prevence různých kardiovaskulárních příhod.

Látka současně s postupem přípravy byla popsána v patentu US 5 061 722. V příkladu I v kroku 4 reaguje hydrochlorid benzylesteru kyseliny cis,endo-2-azabicyclo[3.3.0]oktan-3-karboxylové s N-[1-(S)-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-alaninem. Reakce probíhá v dimethylformamidu v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu. Po odfiltrování dicyklohexylmočoviny a extrakcí se výsledná reakční směs dělí chromatograficky a získá se 38,6 % sloučeniny vzorce IV



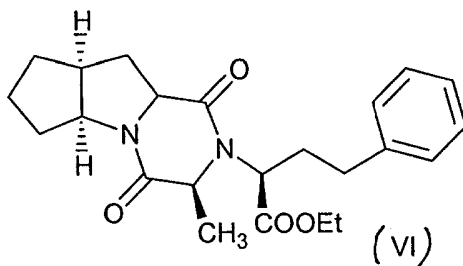
V kroku 5 se pak sloučenina vzorce IV hydrogenuje na 10% Pd/C za vzniku Ramiprilu vzorce I v téměř kvantitativním měřítku.

V procesu popsaném v patentu US 5 061 722, viz výše, je popsán postup, který probíhá v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu. Metoda není vhodná pro průmyslové využití. Problém tkví v nutnosti chromatografického čištění meziprojektu, které lze jen obtížně, pokud vůbec, aplikovat do provozních podmínek. Druhou nevýhodou je nízký výtěžek, který však do značné míry vyplývá z chromatografického čištění. Další nevýhodou tohoto postupu je vedlejší produkt reakce dicyklohexylmočovina, která se po reakci musí separovat. Karbodiimid použitý v reakci způsobuje alergické reakce.

Příprava Ramiprilu vzorce I byla také publikována V. Teetzem, R. Geigerem v *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II), 10b, 1399-1401 (1984). Chráněný Ramipril vzorce IV se připravuje reakcí hydrochloridu benzylesteru kyseliny (S,S,S)-2-azabicyclo[3.3.0]oktan-3-karboxylové vzorce III s N-[1-(S)-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-alaninem ve směsi voda a dichlormethan v přítomnosti ethylmethylfosfinového anhydridu. Reakce vyžaduje udržování rozmezí pH mezi 9 a 10 postupným přidáváním roztoku ethylmethylfosfinového anhydridu v dichlormethanu.

Sloučenina IV se pak hydrogenuje na konečný produkt I, jak je uvedeno výše.

Isolace Ramiprilu je velmi citlivá operace, Ramipril velmi snadno podléhá intramolekulární cyklizaci za vzniku diketopiperazinu vzorce VI

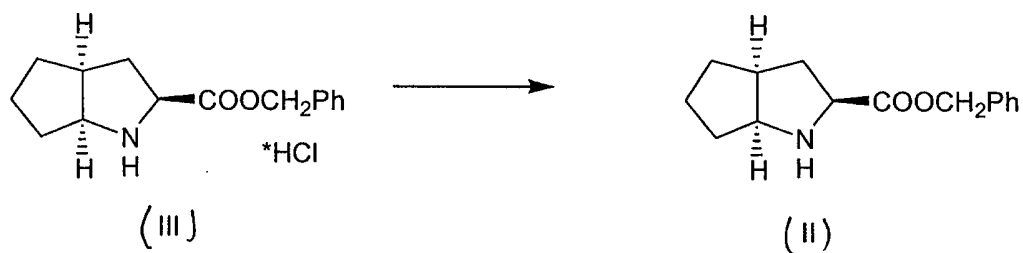


Z literatury známé postupu přípravy jsou buď náročné na provedení nebo poskytují nízké výtěžky. V žádném postupu není uvedena kvalita získaného produktu ani celkové výtěžky syntézy.

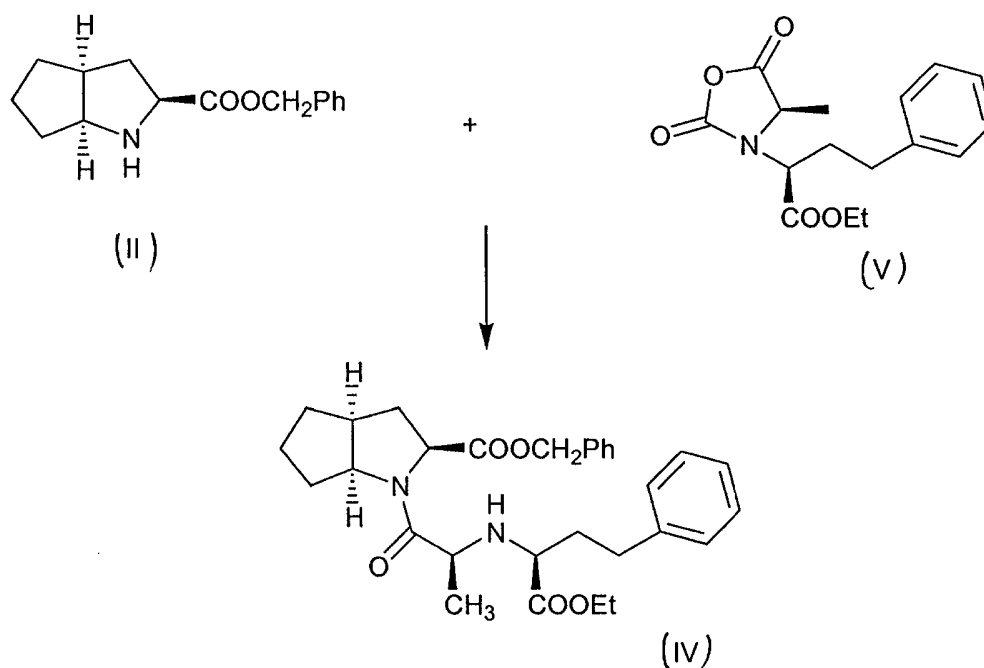
Podstata vynálezu

Vynález přináší nový postup, který je jednoduchý, nenáročný na provozní provedení. Ve třech krocích poskytuje překvapivě vysoké výtěžky a vysoce kvalitní produkt.

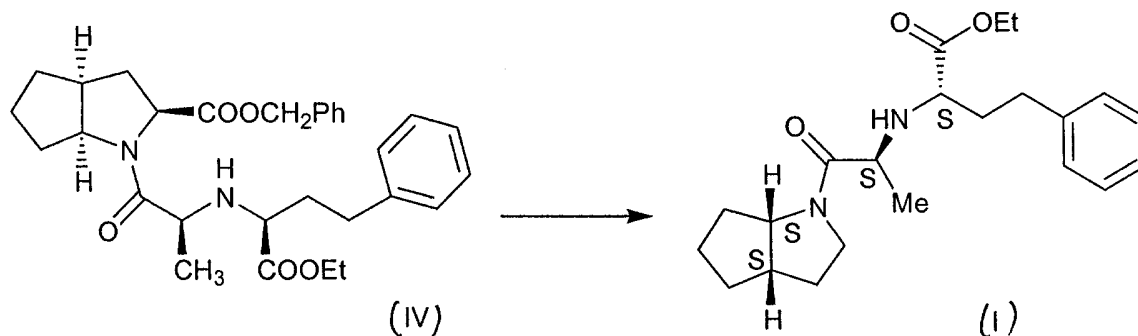
Vynález spočívá ve způsobu výroby ramiprilu vzorce I, kdy se hydrochlorid benzylesteru vzorce III převede na benzylester vzorce II



ten dále reakcí s karboxanhydridem vzorce V poskytne benzylester ramiprilu vzorce IV



který je dále převeden na samotný ramipril vzorce I



Podrobný popis vynálezu:

V kroku 1 se z výchozího hydrochloridu vzorce III uvolní benzylester vzorce II. Reakce se provádí přednostně v soustavě toluen : cca 10% vodný roztok NaHCO_3 . Poměr objemů toluenu a roztoku hydrogenuhličitanu sodného v ml se může pohybovat od 5 : 10 do 15 : 10; nejvýhodnější je poměr 8,3 : 10, vztaženo na 1 g hydrochloridu benzylesteru (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]oktan-3-karboxylové kyseliny. Výhodně se benzylester vzorce II neisoluje a jako toluenový roztok se po vysušení použije do kroku 2.

V kroku 2 benzylester vzorce II reaguje v toluenu s karboxanhydridem vzorce V za vzniku benzylesteru Ramiprilu IV. Reakce může být prováděna při teplotě 10 až 50 °C, výhodně se provádí za teploty místnosti. Po ukončení reakce se toluenový roztok produktu IV extrahuje roztokem silné báze, nejvýhodněji 2N NaOH, a demi vodou. Toluén se odpaří na vakua a olejovitý produkt se použije bez jakéhokoli čištění do posledního třetího kroku, kterým je hydrogenace na paladiovém katalyzátoru za vzniku konečného produktu I. Ten po krystalizaci poskytne produkt ve vysoké čistotě 99,0 až 100 % obsahu dle HPLC.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 Benzylester Ramiprilu vzorce IV

6 g (21,29 mmol) hydrochloridu benzylesteru (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]oktan-3-karboxylové kyseliny (III) se rozmíchá v 50 ml toluenu a ke směsi se přidá 60 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po rozpuštění veškerého esteru se oddělí toluenová vrstva. Vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo se odfiltruje a toluenový roztok se umístí ve 250 ml trojhrdlé baňce opatřené teploměrem, příkapávací nálevkou, chlorkalciovým uzávěrem a míchadlem. Během 10 minut se pak za míchání k tomuto roztoku přikape roztok 6,5 g (21,29 mmol) N-[1-(S)-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-alanylkarboxyanhydridu (V)

ve 20 ml toluenu. Reakční směs se ponechá míchat 4 hodiny za teploty místnosti. Po této době se k reakční směsi vytřepe 50 ml 2N NaOH, 50 ml vody. Vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a na rotační vakuové odparce se odpaří do sucha.

Získá se tak 9,38 g medovitého produktu; 87 % teorie

^1H NMR spektrum (250 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,21 m (7H), 7,20-7,12 m (3H), 5,20 d (12,2) (1H), 5,10 d (12,3) (1H), 4,67 dd (6,6, 9,2) (1H), 4,43 m (0,5H), 4,37-4,09 m (1H), 4,17 q (7,1) (2H), 3,64 q (6,6) (1H), 3,32 m (0,5H), 3,19 t (6,6) (1H), 2,86-1,25 m (13H), 1,27 t (7,1) (3H), 1,23 d (6,3) (3H).

^{13}C NMR spektrum (62,9 MHz, CDCl_3): δ 174.29, 174.14, 171.98, 141.18, 135.61, 128.42, 128.37, 128.27, 128.16, 125.88, 66.89, 63.73, 60.68, 60.50, 59.49, 52.77, 43.94, 34.92, 33.70, 33.49, 31.85, 31.00, 25.11, 19.39, 14.22.

Příklad 2 Benzylester Ramiprilu vzorce IV

Do 2-litrové kádinky opatřené KPG míchadlem se umístí toluen (334 ml) a hydrochlorid benzylesteru (1S,3S,5S)-2-azabicyclo[3.3.0]oktan-3-karboxylové kyseliny (40,0 g; 0,1419 mol) a směs se rozmíchá. Za míchání se pomalu přilije 10% roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se ponechá míchat při teplotě místnosti 20 až 40 minut. Během této doby se veškerá pevná hmota rozpustí a organická fáze se oddělí v dělicí nálevce. Vodná fáze se promyje 1 x 150 ml toluenu.

Toluenové extrakty se spojí a vysuší bezvodým MgSO_4 . Sušidlo se odfiltruje a filtrát se umístí do 1-litrové trojhrdlé baňky opatřené KPG míchadlem, teploměrem a 250 ml přikapávací nálevkou. Do výše připraveného roztoku benzylesteru se během 10 minut přikape roztok N-[1-(S)-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]-alanylnkarboxyanhydridu (43,3 g; 0,1419 mol) v 134 ml toluenu. Teplota v reakční směsi 22 až 24 °C. Při rychlém připouštění je nutno ochladit reakční nádobu studenou vodou. Reakční směs se nechá míchat při teplotě 22 až 25 °C 4 hodiny. Po této době se do reakční směsi přilije 330 ml 2N NaOH a ponechá se při teplotě místnosti míchat 10 až 20 minut.

Organická fáze se oddělí v dělicí nálevce, promyje 150 ml demi-vody a suší se bezvodým MgSO_4 nebo Na_2SO_4 .

Rozpouštědlo se odpaří do sucha na rotační vakuové odparce.

Získá se olejovitý produkt (88-93 %), který se bez dalšího čištění použije do dalšího stupně. NMR spektrum je shodné se spektrem uvedeným v příkladu 1.

Příklad 3 Ramipril (I)

9,08 g benzylesteru Ramiprilu vzorce IV z předchozího stupně se rozpustí ve 100 ml methanolu, přidá se 0,36 g 10% Pd na uhlí. Benzylester se hydrogenuje za normálního tlaku a teploty místnosti do zastavení spotřeby vodíku (cca 1,5 hodiny). Odfiltruje se katalyzátor, rozpouštědlo se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se rozpustí ve 100 ml etheru a ponechá se krystalovat při +5 °C.

Vyloučená bílá krystalická látka se odsaje a promyje etherem.

Získá se 6,03 g Ramiprilu; 80 % teorie. Teplota tání = 111-114°C (měřeno na Koflerově bloku)

¹H NMR spektrum (250 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,13 m (5H), 5,17 bs (2H), 4,61 dd (5,6, 9,4) (0,41H), 4,44 m (0,2H), 4,47-3,91 m (2,5H), 4,18 q (7,1) (2H), 3,72 q (6,6) (0,4H), 3,20 t (6,7) (0,4H), 2,84-1,47 m (12,5H), 1,39 d (6,9) + 1,37 d (6,6) (2H), 1,28 t (7,1) + 1,27 t (7,1) + 1,27 d (6,0) + 1,23 t (7,1) (4H).

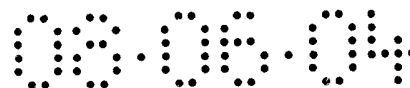
¹³C NMR spektrum (62,9 MHz, CDCl₃): δ 174.24, 170.14, 168.57, 166.49, 141.03, 140.63, 128.51, 128.45, 128.37, 128.31, 128.23, 126.21, 125.97, 64.30, 63.16, 61.29, 61.13, 60.84, 60.11, 59.04, 56.98, 56.27, 52.57, 43.60, 40.93, 34.79, 33.74, 32.75, 31.78, 31.23, 31.12, 30.58, 25.20, 23.65, 19.11, 15.68, 14.21, 14.04.

Příklad 4 Ramipril (I)

4,64 g benzylesteru Ramiprilu vzorce IV se rozpustí 120 ml methanolu, přidá se 0,4 g 3% Pd na uhlí.. Benzylester se hydrogenuje za normálního tlaku a teploty místnosti do zastavení spotřeby vodíku (cca 1,5 hodiny). Odfiltruje se katalyzátor, rozpouštědlo se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se rozpustí ve 35 ml ethylacetátu a ponechá se krystalovat při teplotě místnosti.

Vyloučená bílá krystalická látka se odsaje a promyje malým množstvím vychlazeného ethylacetátu.

Získá se 2,70 g Ramiprilu; 70,9 % teorie. Teplota tání = 112-114°C.



Příklad 5 Ramipril (I)

Do 2-litrové kulaté baňky, opatřené magnetickým míchadlem a hydrogenačním nástavcem, se umístí roztok benzylesteru Ramiprilu IV (připravený z 69,2 g sloučeniny IV z příkladu 2 a 700 ml ethanolu), přidá se katalyzátor (5,54 g 3% Pd/C). Baňka se uzavře a vypláchne 3x dusíkem a 3x vodíkem a reakční směs se hydrogenuje za mírného přetlaku vodíku při teplotě 20 až 25 °C do ukončení spotřeby vodíku (cca 1 až 3 hodiny).

Baňka se opět vypláchne 3x dusíkem, otevře se a katalyzátor se odfiltruje přes filtrační papír do 2-litrové kulaté baňky a vypláchne 100 ml ethanolu.

Roztok produktu se odpařuje k suchu na rotační vakuové odparce, v okamžiku, kdy je produkt ještě olejovitý, přilije se k odparku 1000 ml diethyletheru a do baňky se umístí magnetické míchadlo. Směs oleje s etherem se přivede k refluxu pod zpětným chladičem a refluxuje se 1 hodinu, během této doby olejovitá hmota prokrystaluje. Vznikne objemná krystalická hmota, která se zchladí na teplotu místnosti (20 až 23 °C) a směs se ponechá stát za občasného promíchání při této teplotě 3 až 6 hodin. Krystalický podíl se zfiltruje a promyje 200 ml etheru. Suší se volně na vzduchu.

Získá se 44,8 g (78 %) Ramiprilu I jako bílé krystalické látky. HPLC 100 %, viz příklad 6.

Příklad 6 Srovnání výtěžků a HPLC stanovení

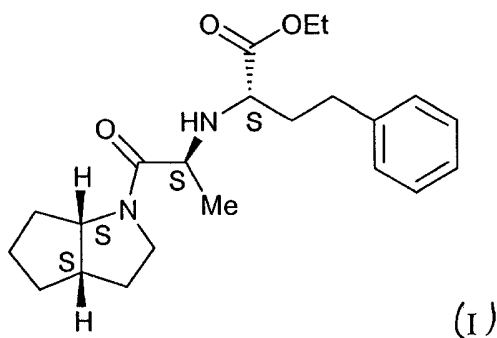
HPLC stanovení bylo prováděno dle metodiky popsané v European Pharmacopeia IV :

Přístroj:	Vysokotlaký kapalinový chromatograf s UV detektorem a integrátorem
Chemikálie:	Acetonitril gradient grade (Merck) Methanol gradient grade (Merck) H ₂ O (Milli-Q plus) Kyselina fosforečná (Merck) Chloristan sodný (Merck) Triethylamin (Merk)
Kolona:	Purospher 100RP-18e (5µm), 250 x 4,6mm
Mobilní fáze:	A: 2,0 g NaClO ₄ + 0,5 ml TEA do 800 ml H ₂ O; pH se upraví na 3,6 a doplní se 200 ml acetonitrilu. B: 2,0 g NaClO ₄ + 0,5 ml TEA do 300 ml H ₂ O; pH se upraví na 2,6 a doplní se 700 ml acetonitrilu.

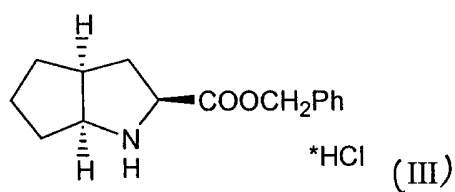
Celkový výtěžek syntézy vztažený na výchozí sloučeninu III se pohybuje mezi 61,7 % až 74,4 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

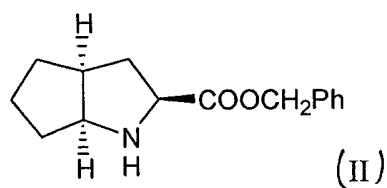
1. Způsob výroby ramiprilu vzorce I



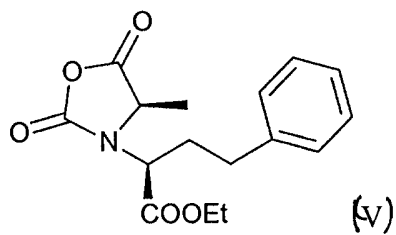
vyznačující se tím, že hydrochlorid benzylesteru vzorce III



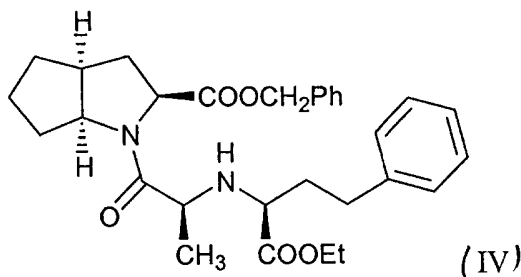
se převede na benzylester vzorce II



ten dále reakcí s karboxanhydridem vzorce V



poskytne benzylester ramiprilu vzorce IV



který se dále převede na samotný ramipril vzorce I.

2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že benzylester vzorce II se nechá reagovat s karboxanhydridem vzorce V v toluenu při teplotě 10 až 50 °C a po ukončení reakce se roztok extrahuje vodným roztokem silné báze.
3. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že se k extrakci použije vodný roztok hydroxidu alkalického kovu.
4. Způsob podle nároku 1 až 3 vyznačující se tím, že se výchozí hydrochlorid vzorce III převádí na benzylester II v soustavě toluen a vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného.
5. Způsob výroby ramiprilu vzorce I, vyznačující se tím, že se
 - a. Benzylester hydrochlorid vzorce III převede na benzylester II v soustavě toluen a 10% vodný roztok NaHCO₃ při teplotě 10 až 50 °C,
 - b. Benzylester II se nechá reagovat v toluenovém roztoku při teplotě 10 až 50 °C s karboxanhydridem vzorce V a roztok vzniklého benzylesteru ramiprilu vzorce IV se extrahuje 2N roztokem NaOH, načež se toluen odpaří,
 - c. Benzylester ramiprilu IV se v roztoku v organickém rozpouštědle převede na ramipril vzorce I katalytickým odštěpením benzylové skupiny.