

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 272

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 235/20 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-457**
(22) Přihlášeno: **09.07.2007**
(40) Zveřejněno: **11.02.2009**
(Věstník č. 6/2009)
(47) Uděleno: **13.12.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **19.01.2011**
(Věstník č. 3/2011)

(56) Relevantní dokumenty:
DE 1020060231; US 6358986.

(73) Majitel patentu:
Zentiva, a. s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Stach Jan, Praha 9-Újezd nad Lesy, CZ
Rádí Stanislav, Květnice, CZ
Cinibulk Josef, Praha 9 - Libeň, CZ
Střelec Ivo, Praha 4, CZ
Jarrah Kamal, Praha 10, 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 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-karboxylové kyseliny (telmisartanu)

(57) Anotace:
Způsob spočívá v tom, že se karboxylová kyselina obecného vzorce R^1COOH , kde R^1 je atom vodíku nebo C1-C4 alkyl, přidá do roztoku draselné soli telmisartanu v alkoholu vzorce R^2OH , kde R^2 je ethyl nebo methyl s obsahem vody nižším než 2 % hmotnostní.

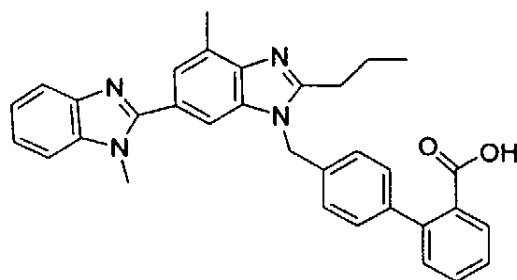
CZ 302272 B6

Způsob výroby 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-karboxylové kyseliny (telmisartanu)

5 Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-karboxylové kyseliny (telmisartanu) vzorce I

10



(I).

15

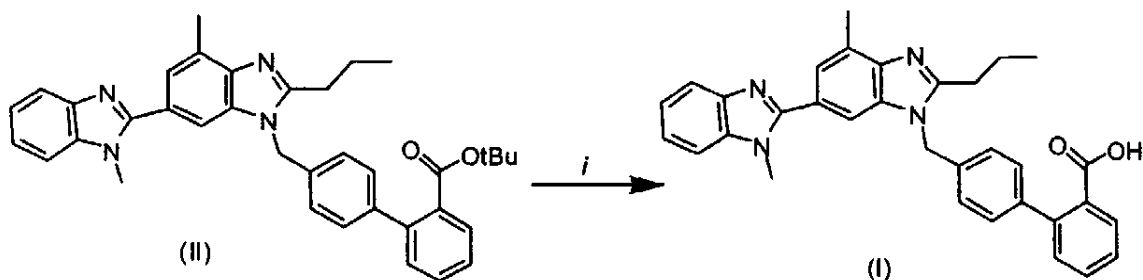
Telmisartan patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, které jsou terapeuticky používány jaké léčiva kardiiovaskulárního systému, hlavně pro regulaci vysokého krevního tlaku. Léková forma telmisartanu byla uvedena na trh v roce 1998 firmou Boehringer Ingelheim pod chráněným názvem Micardis^R. Do této skupiny patří významná léčiva jako je losartan (Cozaar^R), irbesartan (Avapro^R), nebo valsartan (Diovan^R). Na rozdíl od těchto látek ale telmisartan vykazuje lepší účinek i poslední hodiny dávkovacího intervalu.

20

Dosavadní stav techniky

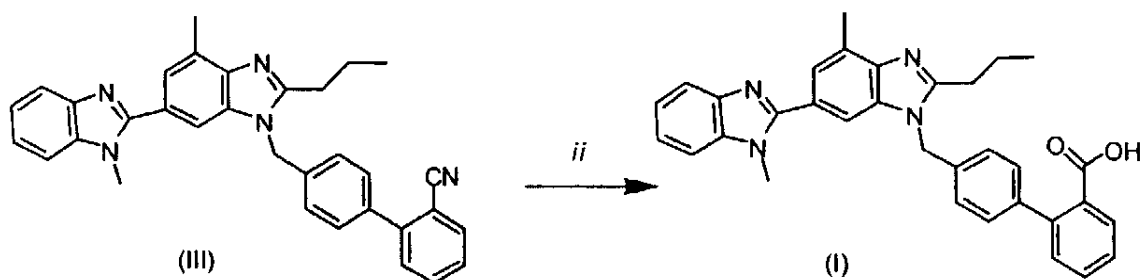
25

Telmisartan vzorce I se vyrábí podle původního patentu firmy Boehringer Ingelheim (US patent 5 591 762) z *tert*-butyl esteru telmisartanu vzorce II. Hydrolýza se provádí pomocí trifluoroctové kyseliny v toxickém rozpouštědle *N,N*-dimethylformamidu.

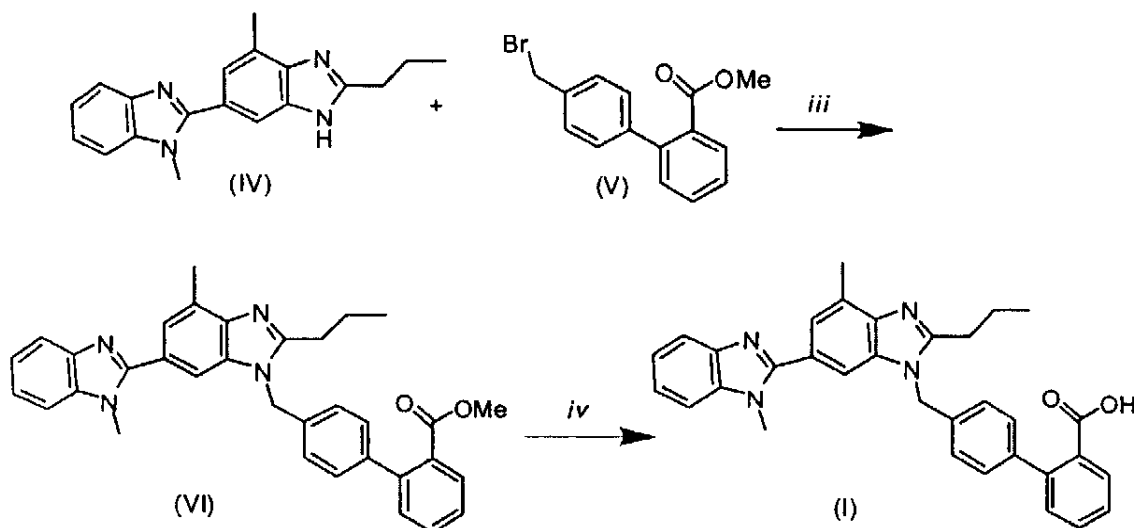


30

Podle dalšího přihlášeného patentu této firmy (US 2004 236113) byla výroba problematická a proto byl tento postup nahrazen hydrolýzou odpovídající nitrilu vzorce III. Při hydrolýze, která se provádí hydroxidem draselným v ethylenglykolu, se však používá vysoké teploty (160 °C), což má za následek hnědnutí produktu, který se poté musí čistit pomocí karborafinu. Rovněž energetická náročnost při mnohatunové výrobě by byla značná.



V novější přihlášce firmy Cipla (WO 2005/10837) se spojují poslední dva syntetické kroky (iii+iv) a telmisartan se izoluje po alkalické hydrolyze okyselením reakční směsi ve vodě nebo extrakcí do dichlormethanu a vysrážením acetonem. Oba způsoby izolace jsou vhodné pro průmyslovou výrobu. V případě telmisartanu krystalové formy A je jeho izolace z vody nebo vodných roztoků organických rozpouštědel velmi obtížná, protože vzniká velmi těžce filmovatelný produkt. Extrakce produktu do dichlormethanu a vysrážení acetonem sice přináší dobře filtrovatelný produkt, nicméně použití dichlormethanu je z hlediska ochrany životního prostředí prakticky nemožná.



Jiný postup popsala firma Dr Reddy (WO 2006/044754), která vychází z hydrochloridu methyl-esteru telmisartanu, který se hydrolyzuje za vzniku draselné soli telmisartanu, která se dále okyseluje ve vodném acetonitrilu, po izolaci krystalu ze směsi dichlormethan/methanol a nakonec ze samotného methanolu, kdy se používá takové aparatury k rozpuštění v methanolu při teplotě nad jeho bodem varu (80 °C). Výsledkem složitého postupu, který nese již výše uvedené nedostatky je nízký výtěžek produktu.

Postup firmy Teva (WO 2006/044648) je v mnohém obdobný výše uvedenému postupu firmy Cipla, kdy se rovněž spojují poslední dva kroky syntézy. Postup obsahuje fázová dělení, která kromě zvýšené pracnosti vedou k nízkým výtěžkům (69 % až 80 %).

Firma Matrix vychází z *tert*-butyl esteru telmisartanu vzorce II, který nejprve převádí na dihydrochlorid telmisartanu, který poté vodným čpavkem v methanolu poskytuje telmisartan s nízkým celkovým výtěžkem 73 %.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je zlepšený způsob výroby 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]-methyl]biphenyl-2-karboxylové kyseliny (telmisartanu) vzorce I. Podstata spočívá v překvapivém zjištění, že filtrovatelnost krystalové formy A telmisartanu v alkoholech je závislá na obsahu vody, a tudíž nejlepší je jeho izolace z bezvodého rozpouštědla. Navíc bylo překvapivě zjištěno, že filtrovatelnost lze zlepšit přítomností draselných solí karboxylových kyselin, což navíc dále významně zvyšuje výtěžek procesu. Při použití karboxylových kyselin pro získání telmisartanu z jeho draselné soli je navíc dosaženo velmi dobré čistoty produktu.

Následuje podrobný popis vynálezu:

Firma Boehringer Ingelheim popsala v patentu US 6 410 742 přípravu nového polymorfu B, který má údajně lepší filtrovatelnost než původně popsaná forma A. Nicméně srovnávací experiment obsahuje krystalizaci z ethanolu, kdy se telmisartan převádí na ammoniovou sůl pomocí vodného čpavku a poté telmisartan krystaluje přidáním kyseliny octové. Při krystalizaci je tak v systému 2,5 % vody, což významně zhoršuje filtrovatelnost. V našem případě bylo překvapivě nalezeno, že obsah vody v ethanolu je klíčový pro filtrovatelnost reakční směsi. Bylo zjištěno, že filtrovatelnost silně závisí na obsahu vody a také na obsahu anorganických solí. Byl proveden experiment, kdy byl měřen čas filtrace produktu za stejných podmínek v závislosti na obsahu vody a na obsahu anorganických solí (konec filtrace je měřen jako vymizení rozpouštědlové fáze nad odsávanými krystaly) (Tabulka 1). Krystalizace byla prováděna přidáním kyseliny octové nebo kyseliny mravenčí do ethanolického nebo methanolického roztoku ammoniové nebo draselné soli telmisartanu podle patentu US 6 410 742.

Tabulka 1

Navážka telmisartanu	Rozpouštědlo	Obsah vody	Obsah anorganické soli (sůl/telmisartan)	Doba filtrace (minuty)	Výtěžek
10 g	ethanol	2,5 % (US 6410742)	23 % (octan amonný)	10	90 %
10 g	ethanol	10 %	23 % (octan amonný)	155	91 %
10 g	ethanol	1 %	23 % (octan amonný)	5	89 %
10 g	ethanol	0,1 %	23 % (octan amonný)	2	87 %
10 g	methanol	2,5 %	23 % (octan amonný)	11	91 %
10 g	methanol	1 %	66 % (octan draselný)	2	95 %
10 g	methanol	1 %	90 % (octan draselný)	2	97 %
10 g	methanol	0,5 %	66 % (mravenčan draselný)	1	95 %

Procenta jsou míněna hmotnostně

Z tabulky je zřejmé, že v průmyslovém měřítku bude množství vody a anorganických solí klíčovým parametrem procesu. Množství vody má zásadní vliv na filtrovatelnost produktu a zvýšené

množství draselných solí karboxylových kyselin zase snižuje rozpustnost telmisartanu a tudíž má pozitivní vliv na výtěžek procesu. Jestliže příprava telmisartanu vychází z odpovídajícího methyl-
 esteru, je ovšem také klíčové dostat produkt, který neobsahuje anorganické látky. Použité anorga-
 nické soli tak musí vykazovat vysokou rozpustnost v použitých alkoholech.

5

V průběhu experimentů bylo nalezeno, že hydrolyzu methylesteru telmisartanu je možno nej-
 vhodnější provést v bezvodém methanolu hydroxidem draselným, po proběhnutí reakce se kry-
 talická forma A telmisartanu získá přidáním kyseliny octové nebo mravenčí. Třebaže produkt
 obsahuje značné množství octanu nebo mravenčanu draselného, bylo zjištěno, že reakce posky-
 tuje produkt s nízkým obsahem octanu nebo mravenčanu draselného vyjádřeného nízkým obsa-
 hem síranového popela. Takové provedení reakce poté splňuje nároky na syntézu prováděnou
 v průmyslovém měřítku.

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.

15

Příklady provedení vynálezu

20

Příklad 4

4'-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]-
 methyl]biphenyl-2-karboxylová kyselina (telmisartanu)

25

Methylester telmisartanu (VI) (40 g) byl refluxován v methanolu (440 ml) s hydroxidem drasel-
 ným (14,0 g) 24 h. K roztoku se dále za varu přidal methanol (240 ml) a poté kyselina octová
 (45,5 g). Směs byla míchána za varu ještě 1 h, po ochlazení na 4 °C byl během 1 h odsát produkt,
 který byl promyt methanolem (2 x 80 ml). Po vysušení za laboratorní teploty (24 h) bylo získáno
 35,18 g (90 %) produktu.

30

Analytické hodnocení:

Čistota HPLC: 99,90 %,

Obsah zbytkových rozpouštědel:	methanol (pod mezí detekce)
	kyselina octová (360 ppm)

 Obsah titračně: 100,9 %
 Obsah síranového popela: 0,04 %

35

40

DSC: forma A

Příklad 2

4'-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]-
 methyl]biphenyl-2-karboxylová kyselina (telmisartan)

45

Methylester telmisartanu (VI) (20 g) byl refluxován v methanolu (300 ml) s hydroxidem drasel-
 ným (7 g) 24 h. Po přidání kyseliny mravenčí (17 g) a po ochlazení na 4 °C byl během 1 h odsát
 produkt, který byl promyt methanolem (2 x 80 ml). Po vysušení za laboratorní teploty (24 h) bylo
 získáno 18,7 g (96 %) produktu.

50

Příklad 3

4'-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]-methyl]biphenyl-2-karboxylová kyselina (telmisartan)

Methylester telmisartanu (VI) (20 kg) byl refluxován v methanolu (400 ml) s hydroxidem draselným (7 kg) 24 h. Po přidání kyseliny octové (20 kg) a po ochlazení na 4 °C byl během 1 h odsát produkt, který byl promyt methanolem (2 x 80 l). Po vysušení za laboratorní teploty (24 h) bylo získáno 18,5 kg (95 %) produktu.

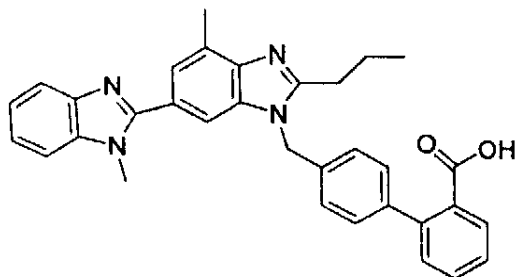
Příklad 4

4'-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]-methyl]biphenyl-2-karboxylová kyselina (telmisartan)

Methylester telmisartanu (40 g) byl refluxován v methanolu (240 ml) s hydroxidem draselným (14,9 g) 24 h. K roztoku se dále za varu přidal methanol (240 ml) a poté kyselina octová (45,5 g). Po ochlazení na 4 °C byl během 1 h odsát produkt, který byl promyt methanolem (2 x 80 ml). Po vysušení za laboratorní teploty (24 h) bylo získáno 36 g (92 %) produktu.

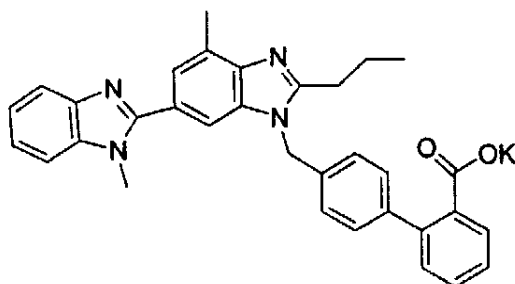
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby krystalové formy A telmisartanu vzorce I



(I).

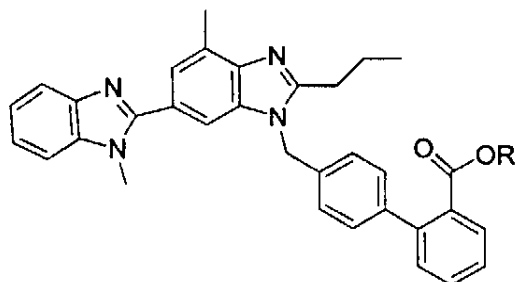
vyznačují se tím, že se karboxylová kyselina obecného vzorce $R^1\text{COOH}$, kde R^1 je atom vodíku nebo C1-C4 alkyl, přidá do roztoku draselné soli telmisartanu vzorce VII



(VII)

v alkoholu vzorce R^2OH s obsahem vody nižším než 2 % hmotn., kde R^2 je ethyl nebo methyl, následně se směs ochladí a produkt ze směsi se izoluje promytím methanolem a poté se výsledný produkt vysuší.

- 5 **2.** Způsob podle nároku 1, **vyznačují se tím**, že se draselná sůl telmisartanu získá hydrolyzou alkylesteru telmisartanu obecného vzorce VIII



(VIII),

- 10 kde R je methyl nebo ethyl, hydroxidem draselným v alkoholu vzorce R^2OH , kde R^2 je ethyl nebo methyl.

- 15 **3.** Způsob podle nároku 1, **vyznačují se tím**, že draselná sůl telmisartanu se získá neutralizací telmisartanu vzorce I hydroxidem draselným.

- 4.** Způsob podle nároku 1, **vyznačují se tím**, že obsah vzniklé draselné soli karboxylové kyseliny R^1COOH , vyjádřený jako hmotnostní poměr sůl/telmisartan, je při krystalizaci 20 % až 150 %.

- 20 **5.** Způsob podle nároku 1, **vyznačují se tím**, že se jako karboxylová kyselina použije kyselina octová nebo kyselina mravenčí.

- 6.** Způsob podle nároku 1, **vyznačují se tím**, že obsah vody v systému je nižší než 1 % hmotn.

- 25 **7.** Způsob podle nároku 1, **vyznačují se tím**, že se ester telmisartanu vzorce VIII společně s hydroxidem draselným ohřívá v metanolu s obsahem vody nižším než 1 % hmotn. na teplotu varu po dobu 12 až 48 hodin, k roztoku se přidá kyselina mravenčí nebo octová a po ochlazení se oddělí krystalický produkt formy A.

- 30 **8.** Způsob podle nároku 7, **vyznačují se tím**, že telmisartan formy A se krystalizuje při teplotě -10 až $+10$ °C.

- 35 **9.** Způsob podle nároku 8, **vyznačují se tím**, že poměr telmisartanu, hydroxidu draselného a kyseliny mravenčí nebo octové je volen tak, aby byl výsledný hmotnostní poměr draselné soli zvolené organické kyseliny ke vznikajícímu telmisartanu 1 : 2 až 6 : 5.

40

Konec dokumentu
