

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490800** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.05.13

(51) Int. Cl. **C07D 257/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.22

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ САРТАНОВ**

(31) **21198941.3; 21199325.8; 22150963.1**

(32) **2021.09.24; 2021.09.28; 2022.01.11**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/076381**

(87) **WO 2023/046836 2023.03.30**

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:

**Зупанциц Сильво, Сеницар Таня,
Перше Боштьян, Бомбек Сергея,
Клобцар Андрей, Крашовец Душан
(SI)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способу очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, включающему стадии: (а) обеспечения композиции, содержащей азидную примесь вместе с тетразолсодержащим сартаном или с промежуточным соединением тетразолсодержащего сартана; (b) обработки композиции, обеспеченной на стадии (а), восстановителем; предпочтительно реакции азидной примеси с восстановителем с получением аминной примеси; и (с) необязательно, выделения тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана из композиции. Заявка также относится к способу синтеза тетразолсодержащих сартанов, который обеспечивает не содержащие азидных примесей конечные активные фармацевтические ингредиенты, а также не содержащим азидных примесей промежуточным соединениям тетразолсодержащих сартанов, которые подходят для последующего синтеза тетразолсодержащих сартанов.

A1

202490800

202490800

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ САРТАНОВ

[0001] Приоритеты испрашиваются на основании заявки на европейский патент № 21198941.3, поданной 24 сентября 2021 года, заявки на европейский патент № 21199325.8, поданной 28 сентября 2021 года, и заявки на европейский патент № 22150963.1, поданной 11 января 2022 года.

[0002] Изобретение относится к способу очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, включающему стадии

(a) обеспечения композиции, содержащей азидную примесь вместе с тетразолсодержащим сартаном или с промежуточным соединением тетразолсодержащего сартана;

(b) обработки композиции, обеспеченной на стадии (a), восстановителем; предпочтительно реакции азидной примеси с восстановителем с получением аминной примеси; и

(c) необязательно, выделения тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана из композиции.

[0003] Изобретение также относится к усовершенствованному способу синтеза тетразолсодержащих сартанов, который обеспечивает не содержащие азидных примесей конечные активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), а также не содержащим азидных примесей промежуточным соединениям тетразолсодержащих сартанов, которые подходят для последующего синтеза тетразолсодержащих сартанов.

[0004] Сартаны представляют собой непептидные перорально активные специфические антагонисты ангиотензина II, эффективные для лечения гипертензии.

[0005] В источнике N. Georgiou et al., *Molecules* 2021, 26, 2927, стр. 1-18 приведен обзор рационального дизайна и синтеза антагонистов AT1R.

[0006] Недавно в сартанах был обнаружен ряд генотоксичных примесей, включая примеси нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин (NDMA) или N-нитрозодиэтиламин (NDEA)) и родственные соединения с азидным структурным элементом (например, 5-(4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразол).

[0007] J. Tatarkiewicz et al., *Folia Cardiologica* 2019, vol. 14, no. 6, стр. 564-571 сообщают о загрязнении антигипертензивных препаратов канцерогенными нитрозаминами.

[0008] В частности, в CN 104 045 602 описано применение азидата натрия для получения сартанов, содержащих тетразольный фрагмент, таких как валсартан. При использовании избытка азидата натрия непрореагировавший избыток впоследствии удаляют путем добавления нитрита натрия (NaNO_2). Однако, недостатком нитрита натрия (NaNO_2) в качестве восстановителя является то, что при его применении может быть восстановлен только неорганический азид(ы), и что он не восстанавливает органические азиды. Другим недостатком нитрита натрия (NaNO_2) является то, что он легко генерирует N-нитрозамины, особенно в присутствии вторичных аминов. Таким образом, в данной области техники существует потребность в способе получения фармацевтически активных соединений, которые не содержат N-нитрозоаминов, а также не содержат примесей, содержащих азидный фрагмент.

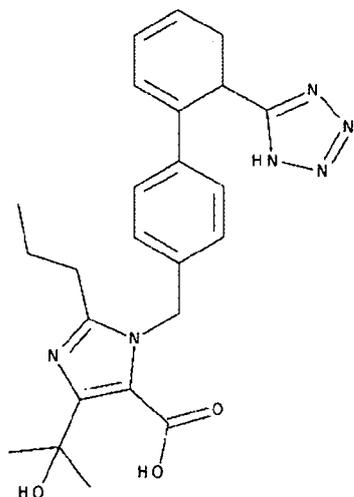
[0009] IN 2021 1103 4277 A относится к способу получения блокаторов рецепторов ангиотензина или их фармацевтически приемлемых солей. Способ включает стадию обеспечения раствора лозартана или его фармацевтически приемлемых солей в растворителе с водной щелочью. Йодид калия, йодид натрия и тому подобное могут быть использованы вместе с водным раствором гидроксида натрия для устранения азидопримесей. В качестве альтернативы, восстановители, такие как боргидрид натрия, боргидрид лития и тому подобное, также могут быть использованы вместе с водным раствором основания для устранения азидопримесей.

[0010] P. Yinsheng et al., Chin J Pharm, 2014, 45(8), 714-716 относится к масштабируемому способу получения ключевого промежуточного соединения сартанов.

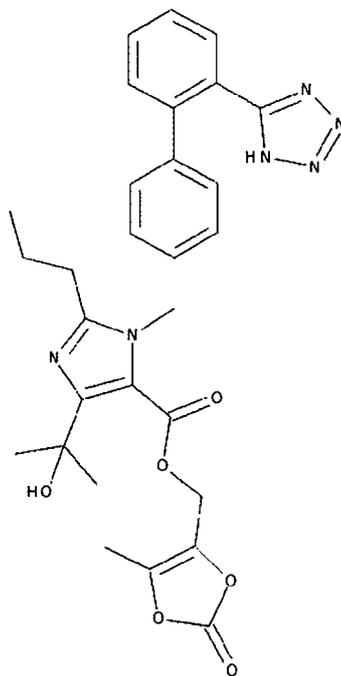
[0011] WO 2009/086753 относится к способам получения соединений аминотетрагидропиримидинтетразола формулы I или их солей и солей формулы II, содержащих промежуточные соединения формулы III, которые восстанавливают восстановителями в инертном органическом растворителе с получением соединений аминотетрагидропиримидинтетразола или их солей (формула I) с последующим подкислением с получением их солей (формула II); в качестве альтернативы, промежуточные соединения формулы III восстанавливают в кислых условиях с непосредственным получением их солей (формула II), где M представляет собой водород или щелочные металлы или соли C3-C18 третичных аминов, X представляет собой Cl, Br, HSO₄ или CH₃COO.

[0012] Азидная группа может быть введена в структуру сартана на стадии циклоприсоединения, где родственные соединения предшественника реагируют с азидом в реакциях замещения. Стадия циклоприсоединения является ключевой стадией реакции

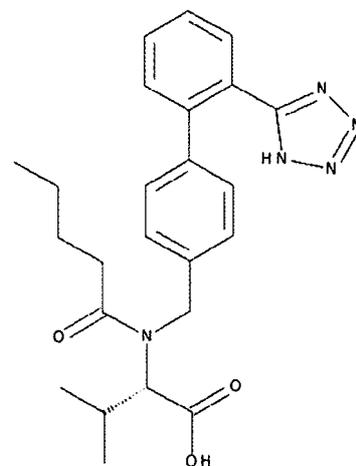
для всех тетразолсодержащих сартанов, таких как валсартан, лозартан, олмесартан, олмесартан медоксомил, кандесартан, кандесартан цилексетил и ирбесартан:



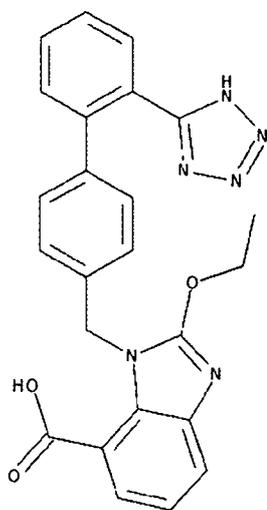
олмесартан



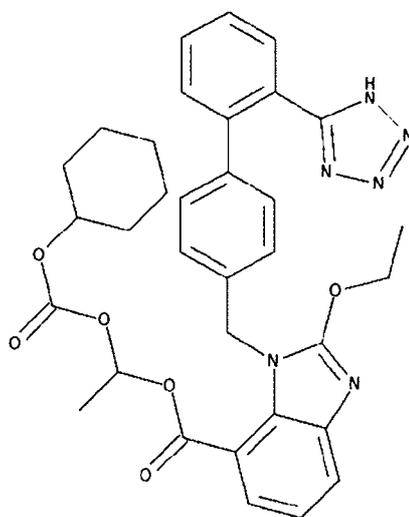
олмесартан медоксомил



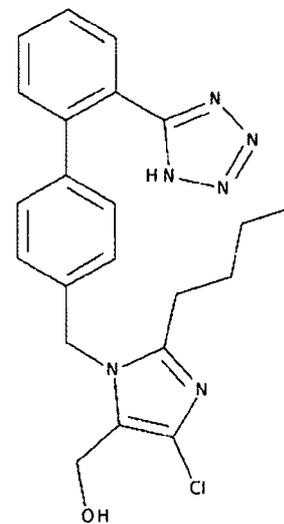
валсартан



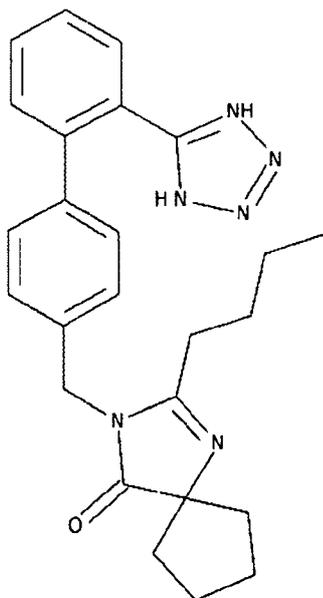
кандесартан



кандесартан цилексетил



лозартан



ирбесартан

[0013] Например, примесь 5-(4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразола образуется следующим образом:



[0014] 4'-(бромметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил, присутствующий в предшественнике для циклоприсоединения, реагирует с азидом в реакции циклоприсоединения с образованием примеси 5-(4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразола. Любая другая азидная примесь в любом сартане или его промежуточном соединении может быть образована аналогичным образом. Азидная группа может быть связана с любым возможным положением молекулы сартана или его промежуточных соединений, исходных веществ или примесей, предпочтительно примесей, где азидная группа связана с алифатическим атомом углерода промежуточных соединений, исходных веществ, конечных сартанов или примесей этих сартанов.

[0015] Другие сартаны, такие как телмисартан, эпросартан и азилсартан, не имеют такого тетразольного фрагмента.

[0016] Задачей настоящего изобретения является обеспечение тетразолсодержащих сартанов или промежуточных соединений тетразолсодержащих сартанов, которые имеют преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники. Тетразолсодержащие сартаны или промежуточные соединения тетразолсодержащих сартанов должны иметь очень низкое содержание азидных примесей, предпочтительно не должны содержать каких-либо обнаружимых азидных примесей.

[0017] Данная задача была решена посредством объекта формулы изобретения.

[0018] Неожиданно было обнаружено, что азидные примеси могут быть удалены из тетразолсодержащих сартанов или промежуточных соединений тетразолсодержащих сартанов при их восстановлении до соответствующих аминов с помощью подходящих восстановителей.

[0019] Кроме того, неожиданно было обнаружено, что при определенном количестве восстановителей и условиях реакции восстановление является высокоселективным по отношению к азидному фрагменту.

[0020] Первый аспект изобретения относится к способу очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, включающему стадии

(a) обеспечения композиции, содержащей азидную примесь вместе с тетразолсодержащим сартаном или с промежуточным соединением тетразолсодержащего сартана;

(b) обработки композиции, обеспеченной на стадии (a), восстановителем; предпочтительно реакции азидной примеси с восстановителем с получением аминной примеси; и

(c) необязательно, выделения тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана из композиции; предпочтительно без обнаружимых количеств азидных примесей.

[0021] Способ согласно изобретению включает восстановление одной или более азидных примесей до соответствующих аминных примесей, которые не являются генотоксичными и могут быть легко удалены кристаллизацией, экстракцией или любым другим методом, известным в данной области техники.

[0022] Стадия (а) способа согласно изобретению включает обеспечение композиции, содержащей азидную примесь вместе с тетразолсодержащим сартаном или с промежуточным соединением тетразолсодержащего сартана.

[0023] Композиция, обеспеченная на стадии (а), может представлять собой твердый материал, предпочтительно кристаллический материал, аморфный материал, стекловидный материал или частично кристаллический материал.

[0024] В качестве альтернативы, композиция, обеспеченная на стадии (а), может представлять собой жидкий материал, предпочтительно вязкую жидкость (маслообразную).

[0025] Композиция, обеспеченная на стадии (а), может представлять собой любой промежуточный продукт реакции, который получают в ходе химического синтеза для получения тетразолсодержащего сартана. Таким образом, также предполагается, что композиция, обеспеченная на стадии (а), представляет собой раствор или дисперсию.

[0026] Композиция, обеспеченная на стадии (а) способа согласно изобретению, содержит азидную примесь.

[0027] Для целей настоящего описания азидная примесь представляет собой любое соединение, содержащее азидную функциональную группу, которое отличается от тетразолсодержащего сартана и промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, соответственно.

[0028] Наличие азидных примесей может быть проверено аналитическими методами, которые известны специалисту в данной области техники, например, с помощью ИК-спектроскопии или рамановской спектроскопии, обнаруживающих сигналы, характеристические для азидных функциональных групп, а также с помощью таких методов, как ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ЖХМС (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией) или ГХ (газовая хроматография).

[0029] Согласно изобретению азидные примеси представляют собой соединения, родственные тетразолсодержащим сартанам, где указанные азидные примеси содержат азидную группу. Азидная группа может быть связана с любым возможным положением тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, исходного вещества или примеси. Предпочтительно азидная примесь представляет собой соединение, в котором азидная группа связана с алифатическим

атомом углерода промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, исходного вещества, конечного сартана или примеси тетразолсодержащего сартана.

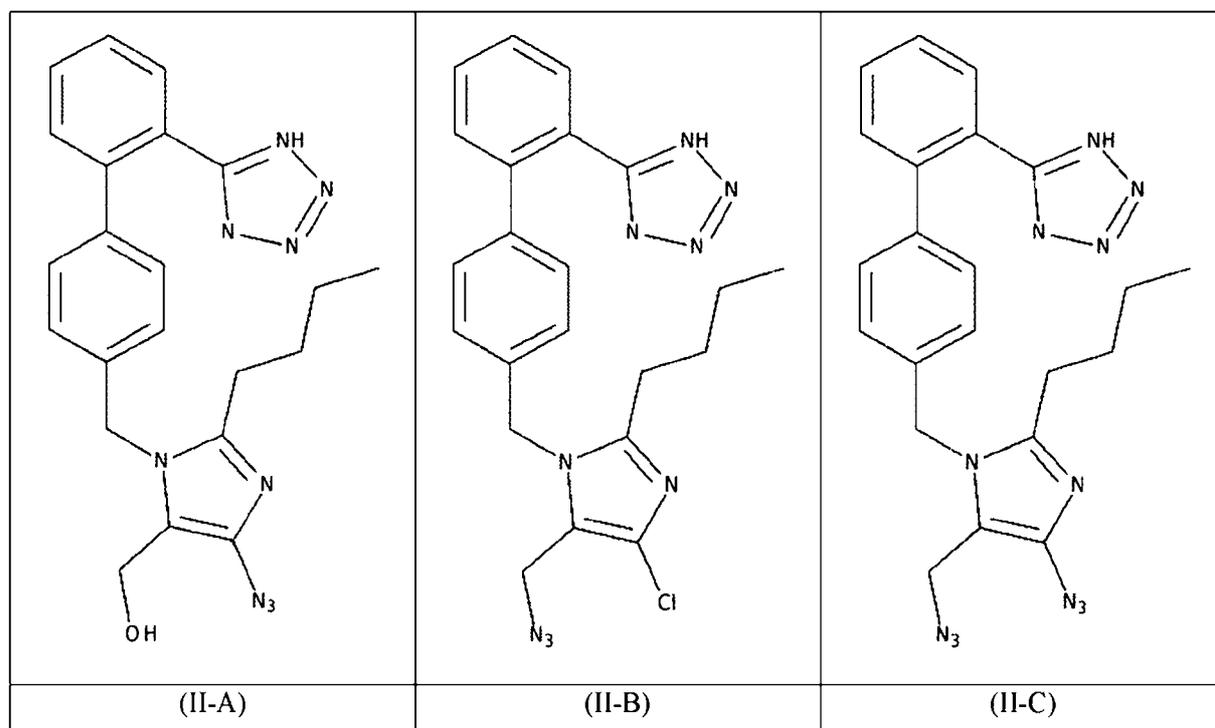
[0030] Предпочтительно азидная примесь представляет собой

- 5-(4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразол (AZBT);
- (2S,3R)-2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-азидо-3-метилбутановую кислоту;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(азидо)метил)-N-пентаноил-L-валин;
- 2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-2-азидо-3-метилбутановую кислоту;
- (S)-2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-азидо-3-метилбутановую кислоту;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(5-азидопентаноил)-L-валин (примесь 1);
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(4-азидопентаноил)-L-валин (примесь 2);
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(3-азидопентаноил)-L-валин;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(2-азидопентаноил)-L-валин;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(2-азидобутил)-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(4-азидобутил)-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-азидо-2-бутил-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(3-азидобутил)-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-азидо-2-бутил-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(1-азидобутил)-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-азидо-2-бутил-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-азидо-2-бутил-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-азидо-2-бутил-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он;

- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(азидо)метил)-2-бутил-1,3-диазаспиро[4.4]нон-1-ен-4-он; или любую комбинацию любого из вышеперечисленного.

[0031] Предпочтительно азидная примесь выбрана из группы, состоящей из азидометилбифенилтетразола (AZBT), 4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрила (AZBC), 4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-формамида (AZBX) и 4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-метановой кислоты (AZBA).

[0032] Другие азидные примеси включают, не ограничиваясь перечисленным, соединения формул (II-A) – (II-C):



[0033] Содержание азидной примеси в композиции, обеспеченной на стадии (а), не ограничено каким-либо определенным образом. Предпочтительно массовое содержание азидной примеси в композиции составляет не более 1,0 мас.%, предпочтительно не более 0,1 мас.%, более предпочтительно не более 500 млн⁻¹, наиболее предпочтительно не более 100 млн⁻¹ относительно общей массы композиции.

[0034] Композиция может содержать две или более различных азидных примесей. Предпочтительно, предпочтительное содержание, определенное выше, независимо относится к каждой азидной примеси в отдельности.

[0035] Композиция, обеспеченная на стадии (а) способа согласно изобретению, содержит тетразолсодержащий сартан или промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана.

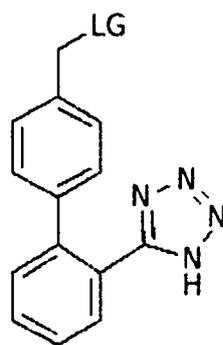
[0036] Когда композиция содержит тетразолсодержащий сартан, указанный тетразолсодержащий сартан предпочтительно выбран из группы, состоящей из валсартана, лозартана, ирбесартана, кандесартана, кандесартана цилексетила, олмесартана, олмесартана медоксомила и любого другого тетразолсодержащего сартана, то есть любого другого сартана, содержащего тетразолную группу.

[0037] Для целей настоящего описания, если прямо не указано иное, упоминание тетразолсодержащих сартанов, таких как валсартан, лозартан, ирбесартан, кандесартан, кандесартан цилексетил, олмесартан, олмесартан медоксопил и любой другой тетразолсодержащий сартан, включают свободное основание указанных тетразолсодержащих сартанов, а также их физиологически приемлемые соли, такие как гидрохлориды.

[0038] Для целей настоящего описания, если прямо не указано иное, все проценты представляют собой массовые проценты. Для целей настоящего описания, если прямо не указано иное, все количества в млн^{-1} выражены в пересчете на массу, то есть млн^{-1} (мас.).

[0039] Содержание тетразолсодержащего сартана в композиции, обеспеченной на стадии (а), не ограничено каким-либо определенным образом. Предпочтительно массовое содержание тетразолсодержащего сартана в композиции составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% и, в частности, по меньшей мере 95 мас.% относительно общей массы композиции.

[0040] Когда композиция содержит промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана, указанное промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана предпочтительно представляет собой соединение общей формулы (I):

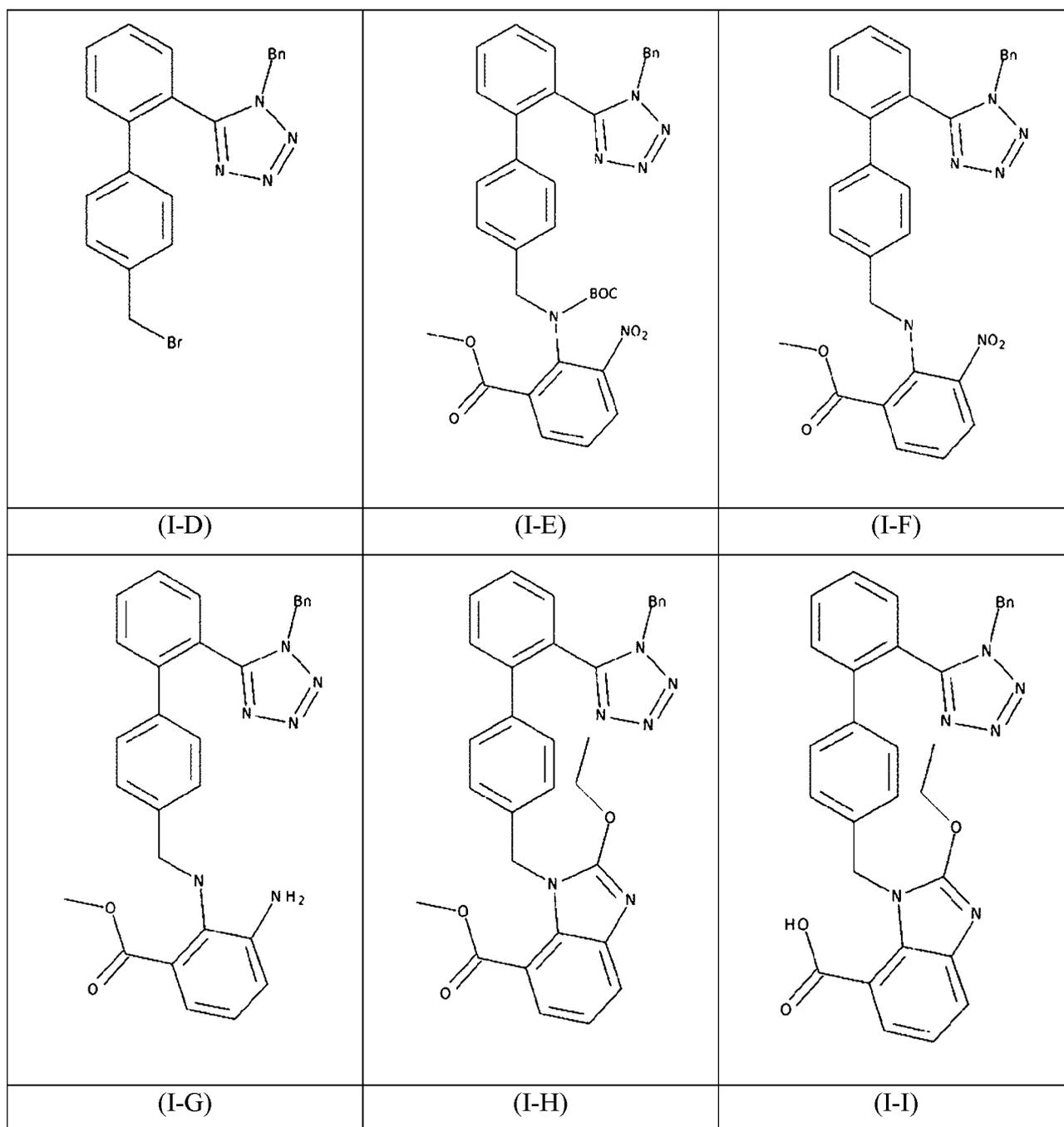


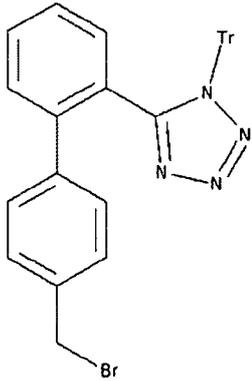
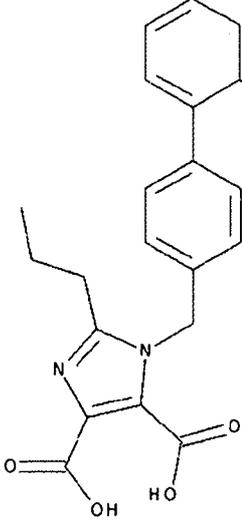
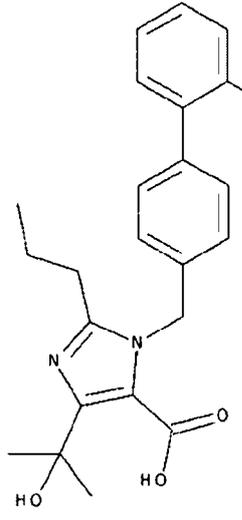
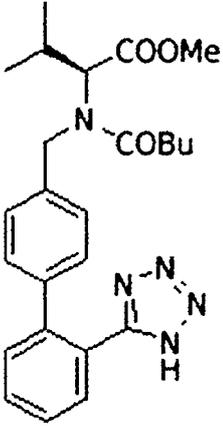
(I)

где LG представляет собой уходящую группу, предпочтительно выбранную из -F, -Cl, -Br, -I, -OS(=O)₂CH₃, -OS(=O)₂C₆H₄CH₃; более предпочтительно -Br.

[0041] Другие промежуточные соединения тетразолсодержащего сартана включают, не ограничиваясь перечисленным, соединения формул (I-A) – (I-M):

(I-A)	(I-B)	(I-C)



		
(I-J)	(I-K)	(I-L)
		
(I-M)		

BOC = трет-бутилоксикарбонил; Tr = тритил (т. е. трифенилметил)

[0042] Содержание промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана в композиции, обеспеченной на стадии (а), не ограничено каким-либо определенным образом. Предпочтительно массовое содержание промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана в композиции составляет по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 75 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% и, в частности, по меньшей мере 95 мас.% относительно общей массы композиции.

[0043] Стадия (b) способа согласно изобретению включает обработку композиции, обеспеченной на стадии (а), восстановителем; предпочтительно реакцию азидной примеси

с восстановителем с получением аминной примеси. Восстановителю дают реагировать с азидной примесью с получением аминной примеси (восстановленной азидной примеси).

[0044] Предпочтительно восстановитель выбран из

- триарилфосфина, предпочтительно трифенилфосфина (PPh₃);
- триалкилфосфина, предпочтительно триметилфосфина;
- H₂/кат., H₂ без катализатора, NaH;
- Zn, SnCl₂;
- Na₂S, Na₂S₂O₆, Na₂S₂O₄, NaHSO₃; и
- NaBH₄, LiAlH₄.

[0045] Предпочтительно восстановитель выбран из трифенилфосфина, триметилфосфина и H₂/кат.; более предпочтительно трифенилфосфина.

[0046] Восстановитель предпочтительно используют в небольших количествах. Предпочтительно молярное содержание восстановителя составляет не более 10 мол.%, предпочтительно не более 7,5 мол.%, более предпочтительно не более 5,0 мол.%, еще более предпочтительно не более 2,5 мол.%, еще более предпочтительно не более 1,0 мол.%, наиболее предпочтительно не более 0,1 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

[0047] Предпочтительно восстановителю дают реагировать с азидной примесью при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с обратным холодильником, предпочтительно в диапазоне от 0 до 80 °C. Подходящие температуры реакции могут быть определены с помощью стандартных тестов.

[0048] Предпочтительно восстановителю дают реагировать с азидной примесью на протяжении до 1 дня, предпочтительно на протяжении до 5 часов. Подходящая продолжительность реакции может быть определена с помощью стандартных тестов.

[0049] Предпочтительно стадию (b) способа согласно изобретению осуществляют в растворителе.

[0050] В предпочтительных вариантах осуществления способа согласно изобретению стадия (b) включает добавление композиции, обеспеченной на стадии (a), к раствору или суспензии восстановителя в растворителе.

[0051] В других предпочтительных вариантах осуществления способа согласно изобретению стадия (b) включает подстадии

(b) растворения композиции, обеспеченной на стадии (a), в растворителе; предпочтительно в органическом растворителе или в комбинации органического растворителя с водой; и

(b2) добавления восстановителя к раствору, полученному на подстадии (b1); предпочтительно в небольших количествах.

[0052] Предпочтительно растворитель представляет собой органический растворитель или содержит органический растворитель и воду, предпочтительно

- сложный эфир (например, этилацетат, изопропилацетат или бутилацетат);
- спирт (например, метанол, этанол или изопропанол);
- кетон (например, ацетон или метилэтилкетон (МЭК));
- простой эфир (например, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир или тетрагидрофуран);
- галогенированный алкан (например, дихлорметан, хлороформ или тетрахлорметан);
- диметилсульфоксид (ДМСО);
- ацетонитрил;
- диметилформамид (ДМФА);
- диметилацетамид (ДМА);
- толуол, ксилол
- алканы, такие как гептан, гексан, циклогексан
- воду; или
- любую смесь любого из вышеперечисленного.

[0053] В предпочтительных вариантах осуществления, в частности, когда восстановитель представляет собой триарилфосфин, предпочтительно трифенилфосфин, или триалкилфосфин, предпочтительно триметилфосфин, растворитель не содержит воды.

[0054] В других предпочтительных вариантах осуществления, в частности, когда восстановитель представляет собой $H_2/кат.$, растворитель является водным.

[0055] В предпочтительных вариантах осуществления растворитель представляет собой сложный эфир; предпочтительно сложный эфир, выбранный из этилацетата, изопропилацетата и бутилацетата; более предпочтительно этилацетата.

[0056] В других предпочтительных вариантах осуществления растворитель представляет собой кетон; предпочтительно ацетон или метилэтилкетон; более предпочтительно метилэтилкетон.

[0057] В других предпочтительных вариантах осуществления растворитель представляет собой спирт; предпочтительно метанол, этанол или изопропанол; более предпочтительно этанол.

[0058] В предпочтительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой H_2 кат., и растворитель представляет собой этилацетат или водный этилацетат.

[0059] В других предпочтительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой H_2 без катализатора, и растворитель представляет собой этилацетат или водный этилацетат.

[0060] В других предпочтительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой трифенилфосфин, и растворитель представляет собой этилацетат или водный этилацетат.

[0061] В других предпочтительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой трифенилфосфин, и растворитель представляет собой водный гидроксид натрия.

[0062] В других предпочтительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой трифенилфосфин, и растворитель представляет собой метилэтилкетон или водный метилэтилкетон.

[0063] В других предпочтительных вариантах осуществления восстановитель представляет собой трифенилфосфин, и растворитель представляет собой этанол или водный этанол.

[0064] Предпочтительно стадию (b) осуществляют в отсутствие основания. Предпочтительно весь способ согласно изобретению осуществляют в отсутствие основания. В этом отношении основания, которые предпочтительно отсутствуют, включают, не ограничиваясь перечисленным, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, гидроксид кальция и гидроксид магния.

[0065] Предпочтительно аминная примесь, получаемая реакцией восстановления азидной примеси, выбрана из группы, состоящей из

- 5-(4'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразола;

- (2S,3R)-2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-амино-3-метилбутановой кислоты;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(амино)метил)-N-пентаноил-L-валина;
- 2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-2-амино-3-метилбутановой кислоты;
- (S)-2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-амино-3-метилбутановой кислоты;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(5-аминопентаноил)-L-валина;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(4-аминопентаноил)-L-валина;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(3-аминопентаноил)-L-валина;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(2-аминопентаноил)-L-валина;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(2-аминобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(4-аминобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-амино-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(3-аминобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-амино-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(1-аминобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-амино-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-амино-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-амино-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она; и
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(амино)метил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;

более предпочтительно 5-(4'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразола.

[0066] Необязательная стадия (с) способа согласно изобретению включает выделение тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана из композиции.

[0067] Предпочтительно тетразолсодержащий сартан или промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана кристаллизуют из реакционной смеси, полученной в конце стадии (b), причем указанная реакционная смесь предпочтительно содержит растворитель, как определено выше.

[0068] Выделение предпочтительно также включает процедуры обработки, такие как экстракция, промывка органической фазы водными фазами, процесс перегонки и тому подобное, или любую комбинацию любого из вышеперечисленного.

[0069] Согласно одному из предпочтительных способов продукт реакции, полученный в конце стадии (b), подкисляют, предпочтительно до значения pH ниже 2, предпочтительно водным раствором HCl. Предпочтительно продукт реакции, полученный в конце стадии (b), либо содержит органическую фазу и водную фазу, либо его превращают в композицию, содержащую органическую фазу и водную фазу, причем в каждом случае органическую фазу предпочтительно отделяют от водной фазы и выпаривают, предпочтительно при пониженном давлении.

[0070] Для анализа азидных примесей могут быть использованы подходящие аналитические методы. Поскольку содержание азидных примесей в тетразолсодержащих сартанах или промежуточных соединениях тетразолсодержащих сартанов обычно находится на уровне млн^{-1} , предел обнаружения аналитических методов должен быть соответственно низким.

[0071] Предпочтительный метод включает ВЭЖХ и УФ-детектирование, ЖХМС, ВЭЖХ, ГХ. В этой связи также делается ссылка на M. Gričar et al., J Pharm Biomed Anal. 2016, 125:27-32.

[0072] Предпочтительно на стадии (с) способа согласно изобретению тетразолсодержащий сартан или промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана выделяют из композиции, где остаточное содержание азидных примесей составляет менее 30% порога токсикологической угрозы (ТТС), предпочтительно не более $1,0 \text{ млн}^{-1}$, предпочтительно не более $0,5 \text{ млн}^{-1}$, более предпочтительно не более $0,1 \text{ млн}^{-1}$; наиболее предпочтительно, где количества азидных примесей не обнаружимы.

[0073] Другой аспект изобретения относится к очищенному тетразолсодержащему сартану или очищенному промежуточному соединению тетразолсодержащего сартана, получаемому способом очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана согласно изобретению, как описано выше.

[0074] Другой аспект изобретения относится к способу синтеза тетразолсодержащего сартана, включающему способ очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана согласно изобретению, как описано выше.

[0075] Предпочтительно тетразолсодержащий сартан выбран из группы, состоящей из валсартана, лозартана, ирбесартана, кандесартана, кандесартана цилексетила, олмесартана и олмесартана медоксомила.

[0076] Другой аспект изобретения относится к тетразолсодержащему сартану или промежуточному соединению тетразолсодержащего сартана, имеющему содержание азидной примеси не более $1,0 \text{ млн}^{-1}$, предпочтительно не содержащему какой-либо обнаружимой азидной примеси.

[0077] Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны толковаться как ограничивающие его объем.

[0078] Примеры 1-5 демонстрируют восстановление азидных примесей валсартана:

Пример 1 – Гидрирование азидных примесей валсартана в этилацетате

[0079] 5,0 г валсартана (VS0) растворяли в 75 мл этилацетата и 0,8 мл дистиллированной воды. Половину раствора переносили в реактор гидрирования. Добавляли 0,07 г Pd/C и применяли инертнизацию азотом. Затем смесь гидрировали при $30 \text{ }^\circ\text{C}$, 5 бар H_2 в течение около 20 часов. Катализатор отфильтровывали и выпаривали фильтрат при пониженном давлении с получением твердого остатка перегонки (2,5 г; VS1).

Пример 2 – Гидрирование азидных примесей валсартана в щелочной воде

[0080] 5,0 г валсартана (VS0) растворяли в 40 мл 1 М NaOH. Раствор переносили в реактор гидрирования и добавляли 0,04 г Pd/C. Применяли инертнизацию азотом и проводили гидрирование при $30 \text{ }^\circ\text{C}$, 5 бар H_2 в течение около 20 часов. Катализатор отфильтровывали. pH фильтрата доводили до значения ниже 2 с помощью 1 М HCl. Добавляли 20 мл этилацетата, разделяли фазы и промывали водную фазу 20 мл

этилацетата. Объединенные органические фазы выпаривали при пониженном давлении с получением маслянистого, частично кристаллического продукта (4,5 г; VS2).

Пример 3 – Гидрирование азидных примесей валсартана в щелочной воде без катализатора

[0081] 5,0 г валсартана (VS0) растворяли в 40 мл 1 М NaOH. Раствор переносили в реактор гидрирования. Применяли инертнизацию азотом и проводили гидрирование при 30 °С, 5 бар H₂ в течение около 20 часов (VS1). pH реакционной смеси доводили до значения ниже 2 с помощью 1 М HCl. Добавляли 20 мл этилацетата, разделяли фазы и промывали водную фазу 20 мл этилацетата (VS2). Объединенные органические фазы выпаривали при пониженном давлении с получением маслянистого, частично кристаллического продукта (4,7 г; VS3).

[0082] Определяли содержание азидных примесей. Результаты обобщены в таблице ниже:

Пример	Вещество	Примесь 1 ¹ (млн ⁻¹)	Примесь 2 ¹ (млн ⁻¹)
/	VS0	7	38
1	VS1	bdl*	bdl*
2	VS2	bdl*	bdl*
3	VS3	bdl*	bdl*

¹ Азидные примеси коммерчески доступного валсартана (исходное вещество)

* ниже предела обнаружения, т. е. < 0,1 млн⁻¹

Пример 4 – Восстановление азидных примесей валсартана трифенилфосфином

[0083] Для оценки эффективности восстановления проводили два параллельных эксперимента: первый эксперимент без добавления трифенилфосфина, а второй эксперимент – с добавлением трифенилфосфина. 250 г валсартана растворяли в смеси 2,3 л этилацетата и 1,2 л дистиллированной воды. pH доводили с помощью концентрированной HCl до значения ниже 1.

[0084] Полученную таким образом смесь затем разделяли на 2 одинаковые части.

[0085] 1. Часть (без PPh₃): фазы отделяли друг от друга и промывали органическую фазу 4 раза разбавленной HCl (5,5 мл HCl конц. + 0,9 л дистиллированной воды). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении (130 г; VS4.0).

[0086] 2. Часть (с PPh₃): применяли инертнизацию азотом. К раствору добавляли 0,7 г трифенилфосфина. Реакционную смесь перемешивали в течение около 15 часов при комнатной температуре. Затем фазы разделяли и промывали органическую фазу 4 раза

разбавленной HCl (5,5 мл HCl конц. + 0,9 л дистиллированной воды). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении (150 г; VS4.1).

[0087] Остаток перегонки суспендировали в 600 мл этилацетата и перемешивали до растворения при около 35 °С. В раствор добавляли 2,7 г дистиллированной воды. Добавляли небольшое количество затравки и перемешивали смесь в течение около 3 ч при 30 °С. Затем суспензию постепенно охлаждали до температуры ниже 10 °С, и неочищенный продукт выделяли и сушили (94 г; VS4.2).

[0088] Определяли содержание азидных примесей. Результаты обобщены в таблице ниже:

Вещество	AZBT ¹ (млн ⁻¹)	Примесь 1 ¹ (млн ⁻¹)	Примесь 2 ¹ (млн ⁻¹)
VS4.0	68,7	2,1	11,0
VS4.1	bdl*	bdl*	bdl*
VS4.2	bdl*	bdl*	0,1

¹ Азидные примеси коммерчески доступного валсартана (исходное вещество)

* ниже предела обнаружения, т. е. < 0,1 млн⁻¹

Пример 5 – Восстановление азидных примесей валсартана трифенилфосфином на стадии перегонки

[0089] 220 г валсартана (VS5.0) растворяли в 2 л этилацетата. Применяли инертзацию азотом. К раствору добавляли 1,4 г трифенилфосфина. Затем раствор концентрировали в вакууме при 40-45 °С в течение около 16 часов (VS5.1). Остаток перегонки растворяли в 1,2 л этилацетата при 40-45 °С. Воду частично удаляли с помощью азеотропной перегонки. Затем конечный раствор (1,5 л) постепенно охлаждали до температуры ниже 10 °С (затравку добавляли при 35 °С), и неочищенный продукт выделяли и сушили (176 г; VS5.2):

Вещество	AZBT ¹ (млн ⁻¹)	Примесь 1 ¹ (млн ⁻¹)	Примесь 2 ¹ (млн ⁻¹)
VS5.0	174	5	19
VS5.1	<1	<1	<1
VS5.2	<1	<1	<1

¹ Азидные примеси коммерчески доступного валсартана (исходное вещество)

[0090] Примеры 6 и 7 демонстрируют восстановление азидных примесей лозартана:

Пример 6 – Восстановление азидных примесей лозартана трифенилфосфином на стадии очистки

[0091] 10,0 г лозартана (AG6.0) растворяли в 50 мл водного раствора гидроксида натрия с доведением pH до 11,5 и вносили добавку 20 мг азидной примеси AZBT (AG6.1). К этому

раствору добавляли 124 мг трифенилфосфина и нагревали при 100 °С в течение 6 часов. Окончательную очистку с помощью 0,6 г активированного угля, суспендированного в 6 мл воды, проводили в течение 4 часов при той же температуре.

[0092] Раствор лозартана с активированным углем фильтровали через 300 мг фильтра randalite с получением прозрачного раствора.

[0093] Очищенный раствор охлаждали до температуры ниже 5 °С и разбавляли 10 мл этилацетата. Продукт осаждали путем доведения рН до 6 с помощью 6 М соляной кислоты при температуре ниже 10 °С. После корректировки рН перемешивание продолжали в течение около двух часов при 0-5 °С.

[0094] Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением очищенного лозартана (6,2 г; AG6.2):

Вещество	AZBT (млн ⁻¹)	Примесь II-B (млн ⁻¹)
AG6.0 ¹	< 3	1664
AG6.1 ²	2103	1664
AG6.2 ³	bdl*	bdl*

¹ Азидные примеси коммерчески доступного лозартана

² Азидные примеси лозартана с внесенной добавкой AZBT

³ Азидные примеси очищенного лозартана

* ниже предела обнаружения

Пример 7 – Восстановление азидных примесей лозартана трифенилфосфином на стадии очистки

[0095] 2,0 г лозартана растворяли в 10 мл водного раствора гидроксида натрия с доведением рН до 12 (AG7.0). К этому раствору добавляли 25 мг трифенилфосфина и нагревали при 100 °С в течение 2 часов (AG7.1):

Вещество	AZBT (млн ⁻¹)	Примесь II-B (млн ⁻¹)
AG7.0 ¹	< 3	1416
AG7.1 ²	bdl*	bdl*

¹ Азидные примеси коммерчески доступного лозартана

² Азидные примеси очищенного лозартана

* ниже предела обнаружения

[0096] Примеры 8-10 демонстрируют восстановление азидных примесей ирбесартана:

Пример 8 – Восстановление азидных примесей ирбесартана трифенилфосфином (0,01/0,02 эквивалента) во время перекристаллизации гидрохлорида ирбесартана

[0097] Добавляли трифенилфосфин в 2 разных количествах.

[0098] 6 мг трифенилфосфина суспендировали в 3 мл метилэтилкетона, 0,1 мл концентрированной соляной кислоты и 0,3 мл воды. К этой смеси добавляли 1,0 г гидрохлорида ирбесартана (SI8.0) и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником до образования раствора. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до температуры ниже 0 °С. Через 15 часов при этой температуре продукт выделяли фильтрацией (0,8 г; SI8.1).

[0099] 12 мг трифенилфосфина суспендировали в 3 мл метилэтилкетона, 0,1 мл концентрированной соляной кислоты и 0,3 мл воды. К этой смеси добавляли 1,0 г гидрохлорида ирбесартана (SI8.0) и перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником до образования раствора. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до температуры ниже 0 °С. Через 15 часов при этой температуре продукт выделяли фильтрацией (0,8 г; SI8.2):

Вещество	AZBT ¹ (млн ⁻¹)
SI8.0	65
SI8.1	brl*
SI8.2	brl*

¹ Азидная примесь коммерчески доступного ирбесартана (исходное вещество)

* ниже предела отчетности, т. е. ниже 30% от ТТС

Пример 9 – Восстановление азидных примесей ирбесартана трифенилфосфином во время перекристаллизации гидрохлорида ирбесартана

[0100] Для оценки эффективности восстановления проводили два параллельных эксперимента: первый эксперимент с добавлением трифенилфосфина, а второй эксперимент – без добавления трифенилфосфина.

[0101] Для обоих экспериментов получали гидрохлорид ирбесартана, обогащенный примесью AZBT:

[0102] 2,5 г гидрохлорида ирбесартана и 1,4 мг AZBT суспендировали в 10 мл метилэтилкетона. Смесь перемешивали до однородности и концентрировали в вакууме (SI9.0).

[0103] 11 мг трифенилфосфина суспендировали в 3 мл метилэтилкетона, 0,1 мл концентрированной соляной кислоты и 0,3 мл воды. К этой смеси добавляли 1,0 г гидрохлорида ирбесартана (SI9.0) и перемешивали при температуре кипения с обратным

холодильником в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до температуры ниже 0 °С. Через 15 часов при этой температуре продукт выделяли фильтрацией (1,0 г; SI9.1).

[0104] 1,0 г гидрохлорида ирбесартана (SI9.0) суспендировали в 3 мл метилэтилкетона, 0,1 мл концентрированной соляной кислоты и 0,3 мл воды. Указанную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до температуры ниже 0 °С. Через 15 часов при этой температуре продукт выделяли фильтрацией (1,0 г; SI9.2):

Вещество	AZBT ¹ (млн ⁻¹)
SI9.0	735
SI9.1	brl*
SI9.2	37

¹ Азидная примесь коммерчески доступного ирбесартана (исходное вещество)

* ниже предела отчетности, т. е. ниже 30% от ТТС

Пример 10 – Восстановление азидных примесей ирбесартана трифенилфосфином во время перекристаллизации ирбесартана

[0105] Для оценки эффективности восстановления проводили два параллельных эксперимента: первый эксперимент с добавлением трифенилфосфина, а второй эксперимент – без добавления трифенилфосфина.

[0106] В обоих экспериментах в суспензию ирбесартана (свободного основания) вносили добавку примеси AZBT. Получали первый раствор AZBT:

[0107] 5,5 мг AZBT помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Добавляли этанол с получением конечного раствора объемом 100 мл.

[0108] 5,0 г ирбесартана суспендировали в смеси 36 мл этанола, 10 мл воды и 4,5 мл раствора AZBT. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. После образования раствора сначала отбирали образец (SI10.0), а затем добавляли 136 мг трифенилфосфина. Через 10 мин при температуре кипения с обратным холодильником смесь охлаждали до 15 °С и перемешивали в течение 40 мин при этой температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали смесью этанола и воды (объемное соотношение 1/4) и сушили с получением очищенного ирбесартана (4,5 г; SI10.1).

[0109] 5,0 г ирбесартана суспендировали в смеси 36 мл этанола, 10 мл воды и 4,5 мл раствора AZBT. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. После образования раствора отбирали образец (SI10.2) и через 10 мин при температуре кипения с обратным холодильником смесь охлаждали до 15 °С и перемешивали в течение 40 мин при этой температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали смесью этанола и воды (объемное соотношение 1/4) и сушили (4,5 г; SI10.3):

Вещество	AZBT ¹ (млн ⁻¹)
SI10.0	37
SI10.1	brl*
SI10.2	35
SI10.3	8

¹ Азидная примесь коммерчески доступного ирбесартана (исходное вещество)

* ниже предела отчетности, т. е. ниже 30% от ТТС

[0110] Условия экспериментов и результаты Примеров 1-10 дополнительно обобщены в приведенной ниже таблице:

Пр.	сартан	восстановитель				растворитель	Примесь AZBT [млн ⁻¹]			вторая примесь [млн ⁻¹]			третья примесь [млн ⁻¹]			
							SM	REF	RED	SM	REF	RED	SM	REF	RED	
1	валсартан (Mw 435,5)	5,0 г	H ₂ Pd/C				водн. ЭА	-	-	-	7	-	bdl	38	-	bdl
2		5,0 г	H ₂ Pd/C				водн. NaOH	-	-	-	7	-	bdl	38	-	bdl
3		5,0 г	H ₂				водн. NaOH	-	-	-	7	-	bdl	38	-	bdl
4-1 4-2		125 г	PPh ₃	700 мг	0,9 мол.%	водн. ЭА	-	68,7	bdl	-	2,1	bdl	-	11,0	bdl	
5		220 г	PPh ₃	1400 мг	1,1 мол.%	ЭА	174	-	<1	5	-	<1	19	-	<1	
6	лозартан (Mw 422,9)	10 г	PPh ₃	124 мг	10 мол.%	водн. NaOH	2103	-	bdl	1664	-	bdl	-			
7		2,0 г	PPh ₃	25 мг	4,0 мол.%	водн. NaOH	<3	-	bdl	1416	-	bdl	-			
8-1	ирбесартан HCl (Mw 465,0)	1,0 г	PPh ₃	6,0 мг	1,1 мол.%	водн. МЭК, HCl	65	-	brl	-			-			
8-2		1,0 г	PPh ₃	12 мг	2,1 мол.%	водн. МЭК, HCl	65	-	brl	-			-			
9-1 9-2		1,0 г	PPh ₃	11 мг	2,0 мол.%	водн. МЭК, HCl	735	37	brl	-			-			
10-1 10-2	ирбесартан (Mw 428,5)	5,0	PPh ₃	136 мг	4,4 мол.%	водн. этанол	35-37	8	brl	-			-			

водн. – водный; ЭА – этилацетат; МЭК – метилэтилкетон;

SM – исходное вещество; REF – эталонный эксперимент (без стадии восстановления); RED – со стадией восстановления;

bdl – ниже предела обнаружения; brl – ниже предела отчетности, т. е. < 30% TTC

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана, включающий стадии

(a) обеспечения композиции, содержащей азидную примесь вместе с тетразолсодержащим сартаном или с промежуточным соединением тетразолсодержащего сартана;

(b) обработки композиции, обеспеченной на стадии (a), восстановителем; и

(c) необязательно, выделения тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана из композиции.

2. Способ по п. 1, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит тетразолсодержащий сартан.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит тетразолсодержащий сартан, выбранный из группы, состоящей из валсартана, лозартана, ирбесартана, кандесартана, кандесартана цилексетила, олмесартана и олмесартана медоксомила.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит валсартан.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит лозартан.

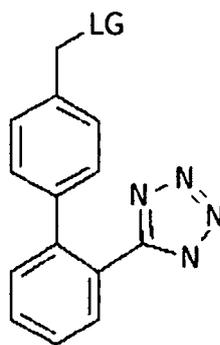
6. Способ по любому из пп. 1-3, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит ирбесартан.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит кандесартан или кандесартан цилексетил.

8. Способ по любому из пп. 1-3, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит олмесартан или олмесартан медоксомил.

9. Способ по п. 1 или п. 2, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана.

10. Способ по пп. 1, 2 или 9, где композиция, обеспеченная на стадии (a), содержит соединение общей формулы (I):



(I)

где LG представляет собой уходящую группу, предпочтительно выбранную из -F, -Cl, -Br, -I, -OS(=O)₂CH₃ и -OS(=O)₂C₆H₄CH₃; более предпочтительно -Br.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где азидная примесь, содержащаяся в композиции, обеспеченной на стадии (а), выбрана из группы, состоящей из

- 5-(4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразола (AZBT);
- (2S,3R)-2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-4-азидо-3-метилбутановой кислоты;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(азидо)метил)-N-пентаноил-L-валина;
- 2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-2-азидо-3-метилбутановой кислоты;
- (S)-2-(N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пентанамидо)-3-азидо-3-метилбутановой кислоты;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(5-азидопентаноил)-L-валина;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(4-азидопентаноил)-L-валина;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(3-азидопентаноил)-L-валина;
- N-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-N-(2-азидопентаноил)-L-валина;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(2-азидобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(4-азидобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-азидо-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;

- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(3-азидобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-азидо-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-(1-азидобутил)-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-7-азидо-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-6-азидо-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она;
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-азидо-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она; и
- 3-((2'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(азидо)метил)-2-бутил-1,3-дiazаспиро[4.4]нон-1-ен-4-она.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где азидная примесь, содержащаяся в композиции, обеспеченной на стадии (а), представляет собой 5-(4'-(азидометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразол.

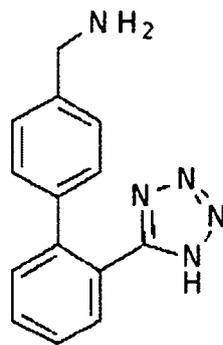
13. Способ по любому из пп. 1-12, где восстановитель выбран из группы, состоящей из триалкилфосфина, триарилфосфина, H_2 /кат., Zn, $SnCl_2$, Na_2S , $Na_2S_2O_6$, $Na_2S_2O_4$, $NaHSO_3$, $NaBH_4$, $LiAlH_4$ и $NaNH_2$.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где восстановитель выбран из группы, состоящей из трифенилфосфина, триметилфосфина и H_2 /кат.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где восстановитель представляет собой трифенилфосфин.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где стадия (b) включает реакцию азидной примеси с восстановителем с получением аминной примеси.

17. Способ по п. 16, где аминная примесь, получаемая реакцией восстановления азидной примеси, представляет собой 5-(4'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-1H-тетразол:



18. Способ по любому из пп. 1-17, где молярное содержание восстановителя составляет не более 10 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где молярное содержание восстановителя составляет не более 7,5 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где молярное содержание восстановителя составляет не более 5,0 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где молярное содержание восстановителя составляет не более 2,5 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где молярное содержание восстановителя составляет не более 1,0 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где молярное содержание восстановителя составляет не более 0,1 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где стадию (b) осуществляют в растворителе.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где стадия (b) включает добавление композиции, обеспеченной на стадии (a), к раствору или суспензии восстановителя в растворителе.

26. Способ по любому из пп. 1-24, где стадия (b) включает подстадии

(b1) растворения композиции, обеспеченной на стадии (a), в растворителе; и

(b2) добавления восстановителя к раствору, полученному на подстадии (b1).

27. Способ по п. 26, где на подстадии (b2) восстановитель добавляют к раствору, полученному на подстадии (b1), в количествах не более 10 мол.%, предпочтительно не более 7,5 мол.%, более предпочтительно не более 5,0 мол.%, еще

более предпочтительно не более 2,5 мол.%, еще более предпочтительно не более 1,0 мол.%, наиболее предпочтительно не более 0,1 мол.% относительно молярного содержания тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана.

28. Способ по любому из пп. 24-27, где растворитель представляет собой органический растворитель или содержит органический растворитель и воду.

29. Способ по любому из пп. 24-28, где растворитель выбран из группы, состоящей из сложных эфиров, спиртов, кетонов, простых эфиров, галогенированных алканов, диметилсульфоксида, ацетонитрила, диметилформамида, диметилацетамида, воды и любых смесей любого из вышеперечисленного.

30. Способ по любому из пп. 24-29, где растворитель представляет собой сложный эфир; предпочтительно сложный эфир, выбранный из этилацетата, изопропилацетата и бутилацетата; более предпочтительно этилацетата.

31. Способ по любому из пп. 24-29, где растворитель представляет собой кетон; предпочтительно ацетон или метилэтилкетон; более предпочтительно метилэтилкетон.

32. Способ по любому из пп. 24-29, где растворитель представляет собой спирт; предпочтительно метанол, этанол или изопропанол; более предпочтительно этанол.

33. Способ по любому из пп. 24-32, где растворитель не содержит воды.

34. Способ по любому из пп. 24-32, где растворитель является водным.

35. Способ по любому из пп. 24-34, где на стадии (b) восстановителю дают реагировать с азидной примесью при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя с обратным холодильником.

36. Способ по любому из пп. 1-35, где стадию (b) осуществляют в отсутствие основания; предпочтительно весь способ осуществляют в отсутствие основания.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где на стадии (c) тетразолсодержащий сартан или промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана кристаллизуют из реакционной смеси, полученной в конце стадии (b).

38. Способ по любому из пп. 1-37, где стадия (c) включает процедуру обработки, выбранную из группы, состоящей из экстракции, промывки органической фазы водной фазой, перегонки или любой комбинации любого из вышеперечисленного.

39. Способ по любому из пп. 1-38, где на стадии (c) продукт реакции, полученный в конце стадии (b), подкисляют, предпочтительно до значения pH ниже 2, предпочтительно водным раствором HCl.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где на стадии (c) продукт реакции, полученный в конце стадии (b), либо содержит органическую фазу и водную фазу, либо

его превращают в композицию, содержащую органическую фазу и водную фазу, причем в каждом случае органическую фазу отделяют от водной фазы и выпаривают, предпочтительно при пониженном давлении.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где на стадии (с) тетразолсодержащий сартан или промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана выделяют из композиции, где остаточное содержание азидных примесей составляет не более $1,0 \text{ млн}^{-1}$, предпочтительно не более $0,5 \text{ млн}^{-1}$, более предпочтительно не более $0,1 \text{ млн}^{-1}$; наиболее предпочтительно, где количества азидных примесей не обнаружимы.

42. Очищенный тетразолсодержащий сартан или очищенное промежуточное соединение тетразолсодержащего сартана, получаемые способом очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана по любому из пп. 1-41.

43. Способ синтеза тетразолсодержащего сартана, включающий способ очистки тетразолсодержащего сартана или промежуточного соединения тетразолсодержащего сартана по любому из пп. 1-40.

44. Способ по п. 43, где тетразолсодержащий сартан выбран из группы, состоящей из валсартана, лозартана, ирбесартана, кандесартана, кандесартана цилексетила, олмесартана и олмесартана медоксомила.

45. Способ по п. 43 или п. 44, где тетразолсодержащий сартан представляет собой валсартан.

46. Способ по п. 43 или п. 44, где тетразолсодержащий сартан представляет собой лозартан.

47. Способ по п. 43 или п. 44, где тетразолсодержащий сартан представляет собой ирбесартан.

48. Способ по п. 43 или п. 44, где тетразолсодержащий сартан представляет собой кандесартан или кандесартан цилексетил.

49. Способ по п. 43 или п. 44, где тетразолсодержащий сартан представляет собой олмесартан или олмесартан медоксомил.