



Universidad de Alcalá
Doctorado en Química Médica 2010-2011

ESTRATEGIAS EN SINTESIS DE FARMACOS

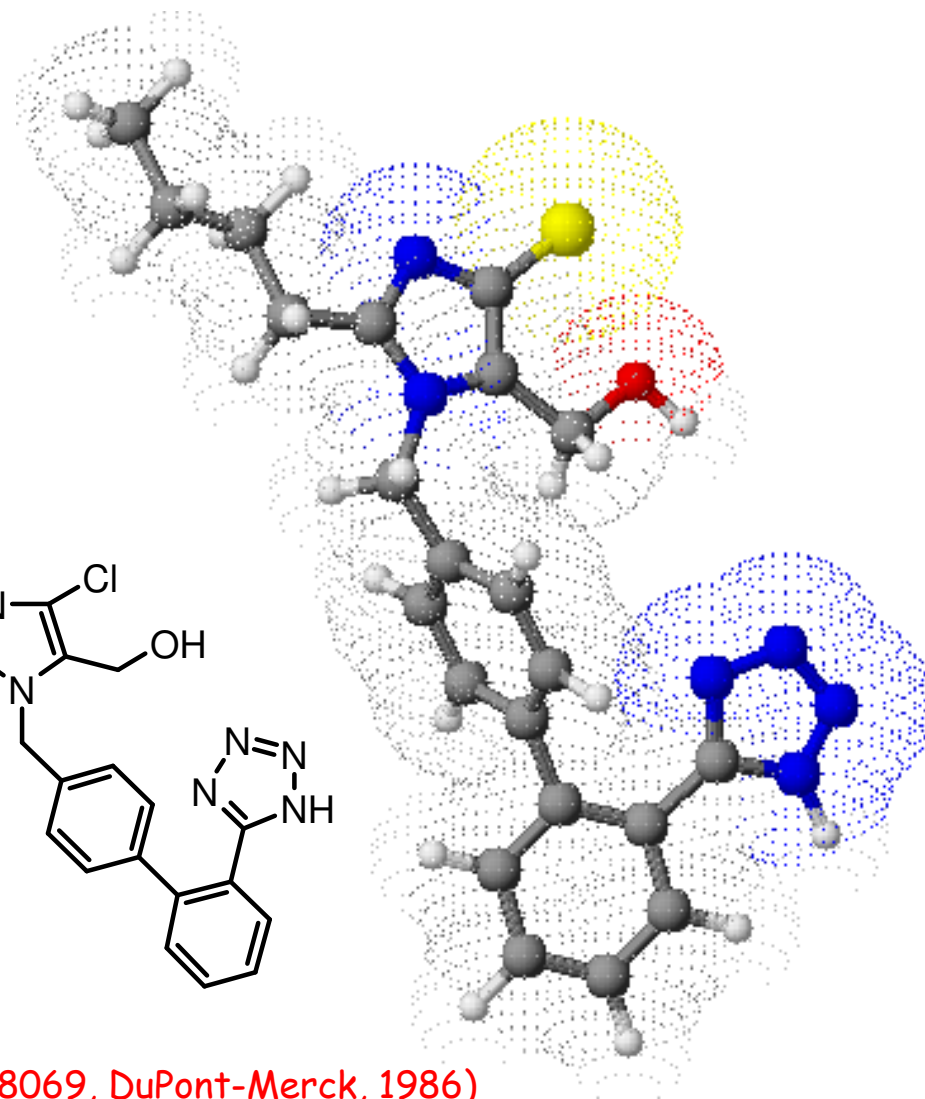
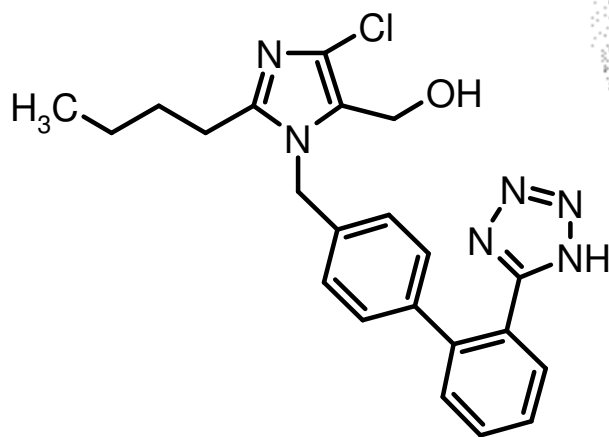
SÍNTESIS DE LOSARTÁN Y ANÁLOGOS

Ramón Alajarín Ferrández

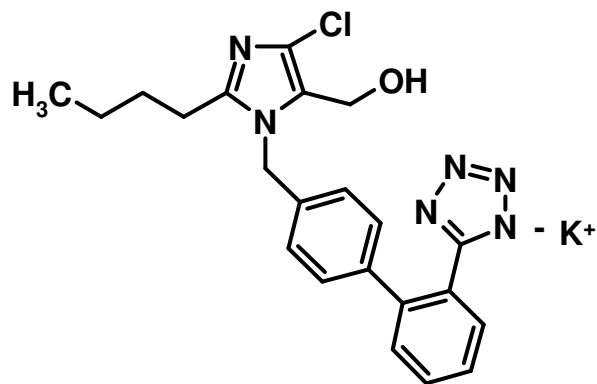
13/06/2011

ISOCYANATE
PRASEC
NR: 20

1. Introducción
2. Biología-Farmacología
3. Patentes de Dupont-Merck
4. Lagunas en las patentes
5. Síntesis de Valsartán
6. Fármacos duales de Losartán
7. Conclusiones



Carini, Duncia, Wang (US 5138069, DuPont-Merck, 1986)



Compañía: The DuPont Merck Pharmaceutical Company

Clase: Antagonista de Angiotensina II

Area Terapéutica: Hipertensión, Ansiedad, Infarto, Fallo cardiaco.

Descubrimiento: 1986

Formulaciones: Sal Potásica (tabletas)

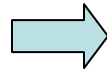
Con Hidroclorotiazida (Tabletas)

Marcas Registradas: Cozar, Avasta, Hyzaa, Losacor D

- El primer antihipertensivo aprobado perteneciente a la clase de antagonistas del receptor Angiotensina II (tipo AT₁).
- La patente describe 354 moléculas nuevas para el tratamiento de la hipertensión.
- Lanzado al mercado en 1994 (Suecia).
- Actualmente existen derivados en el mercado con perfil farmacológico mejorado o en las etapas finales de desarrollo.

Modo de Acción

Infarto
Enfermedad coronaria

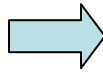


Hipertensión

DBP - 83 mmHg
SBP - 140 mmHg
Edad, raza, sexo, otras enfermedades,
estatus socio-económico

Terapia

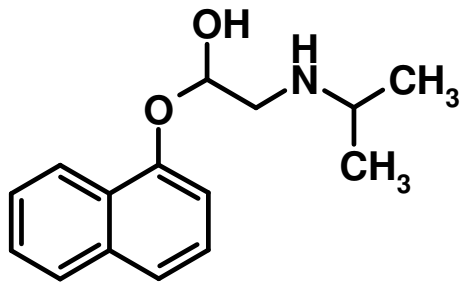
Diuréticos de tiazida
Bloqueantes β -adrenérgicos



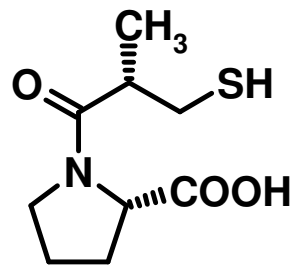
Inhibidores ACE
Bloqueantes de calcio



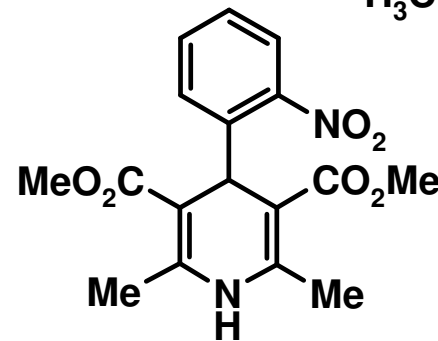
Antagonistas AII



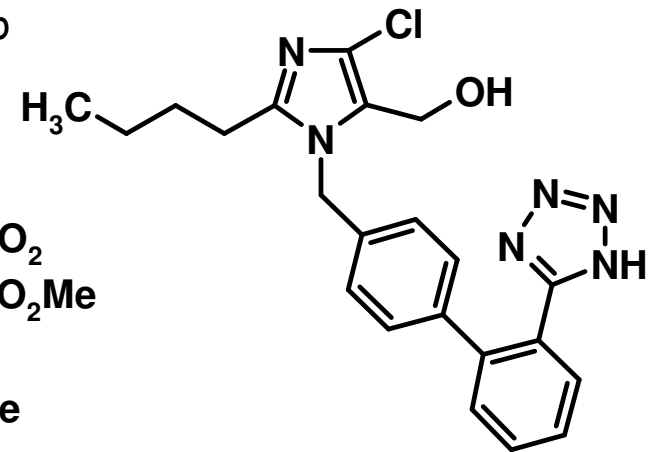
Propranolol



Captopril

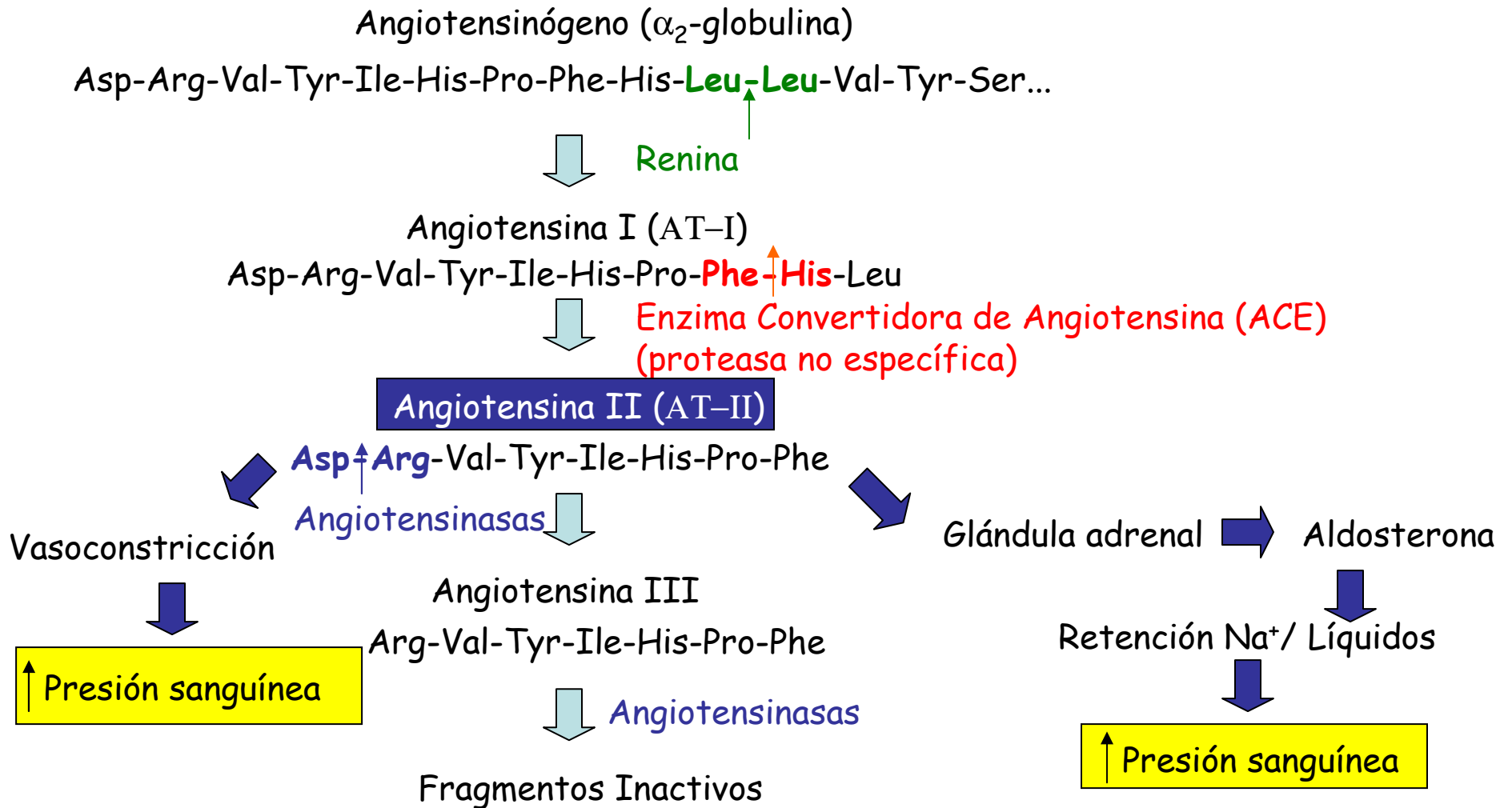


Nifedipino

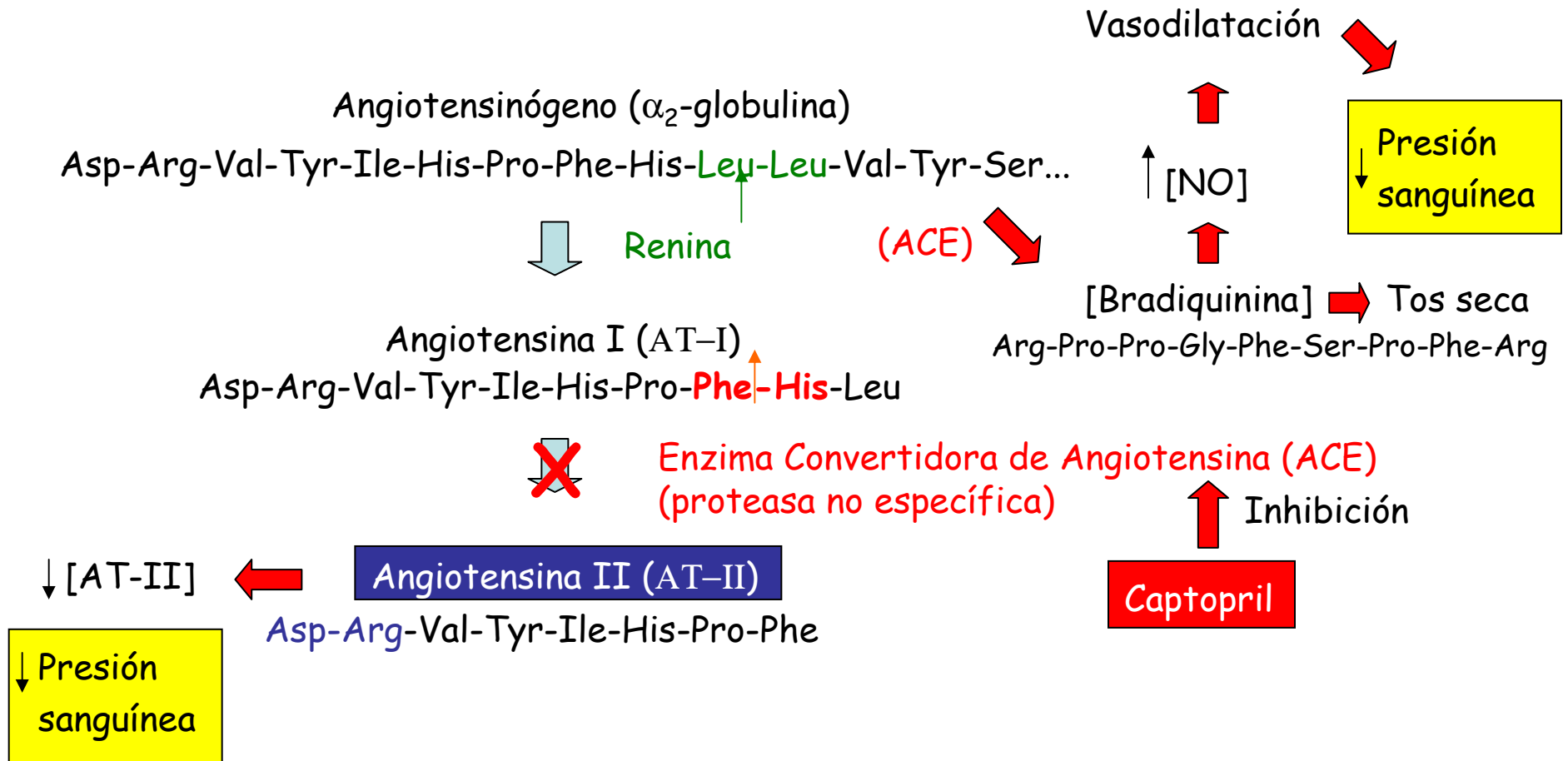


Losartán

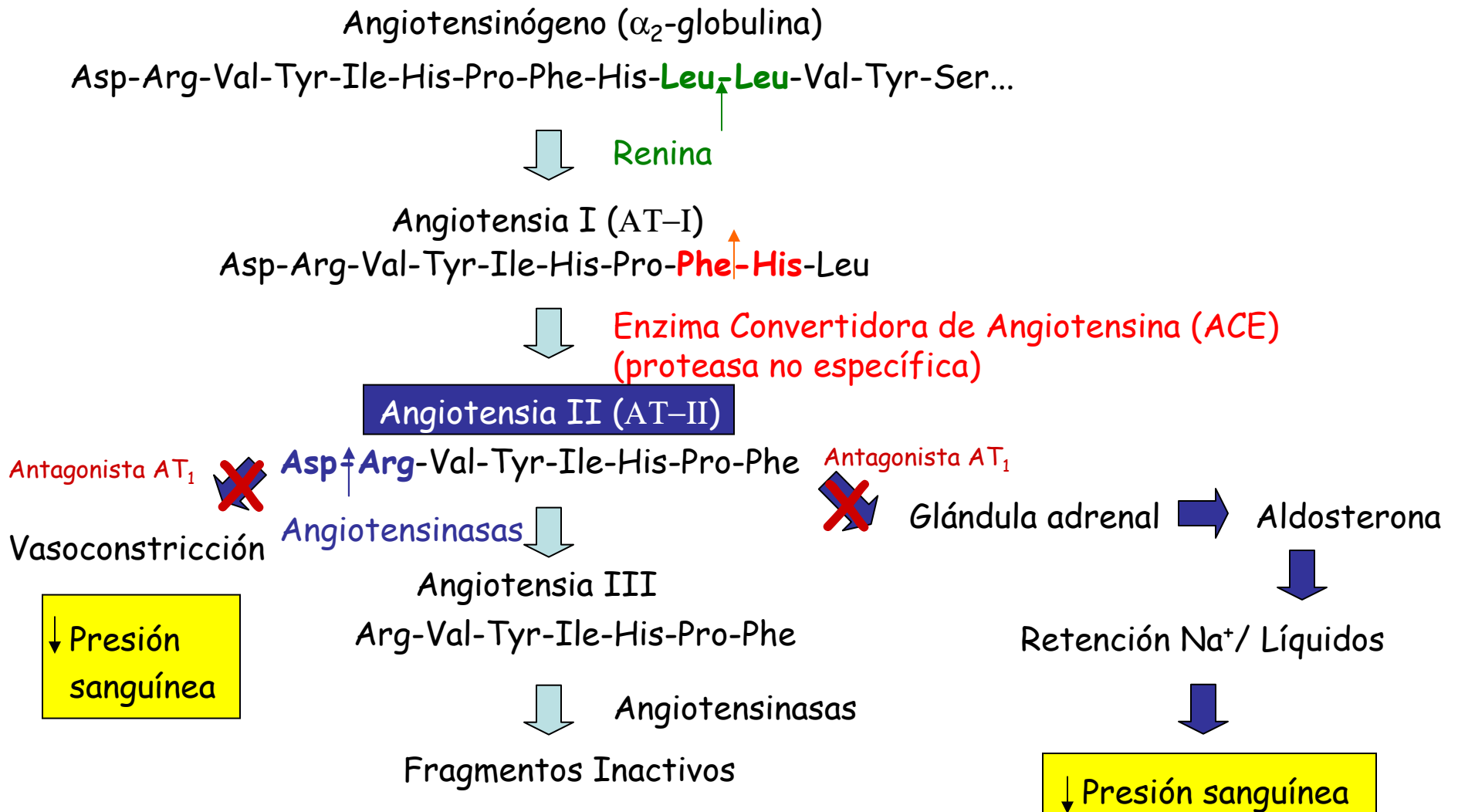
El Sistema Renina-Angiotensina



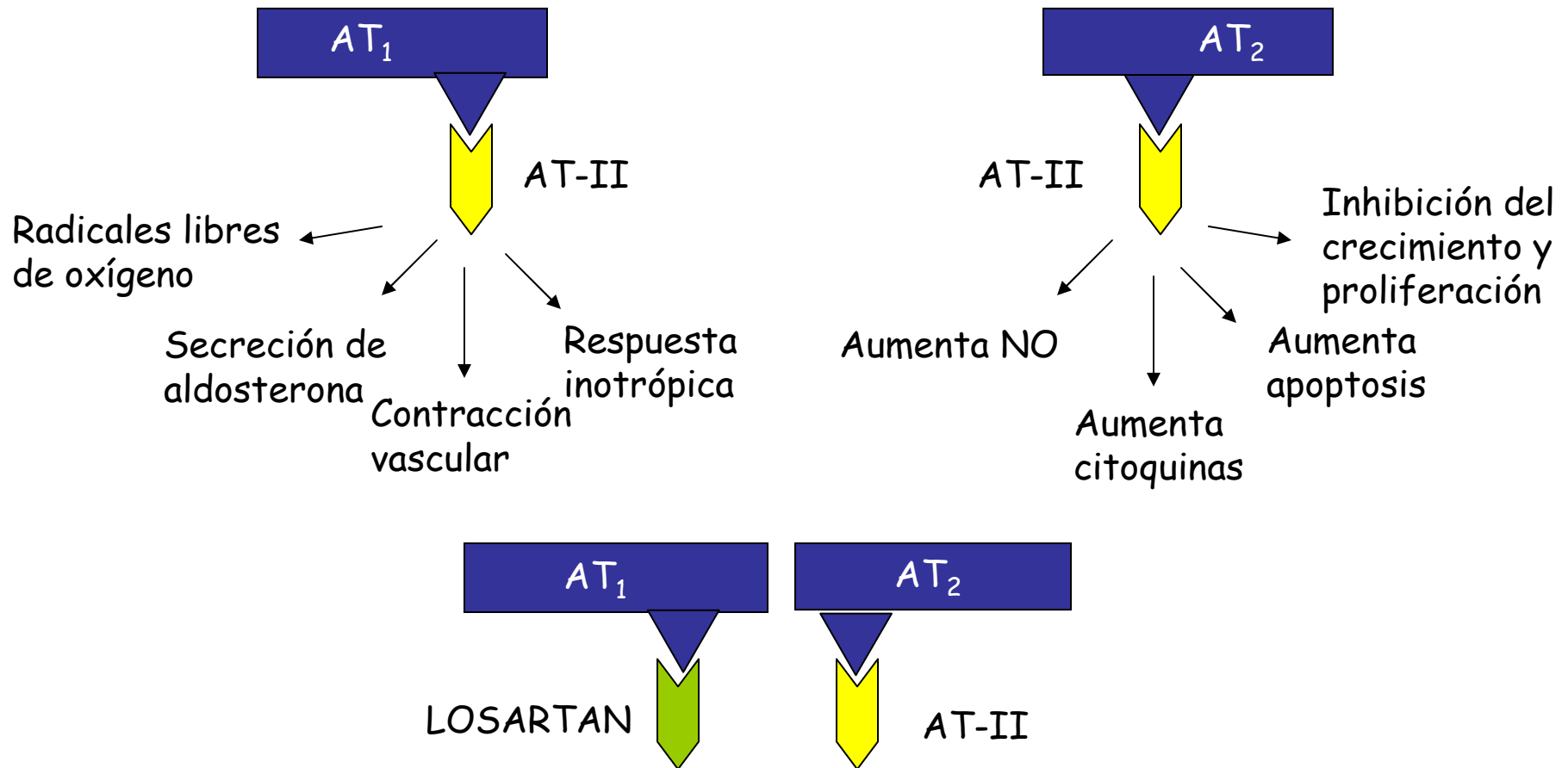
El Sistema Renina-Angiotensina



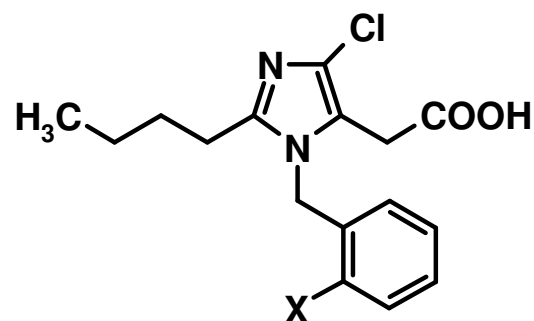
El Sistema Renina-Angiotensina



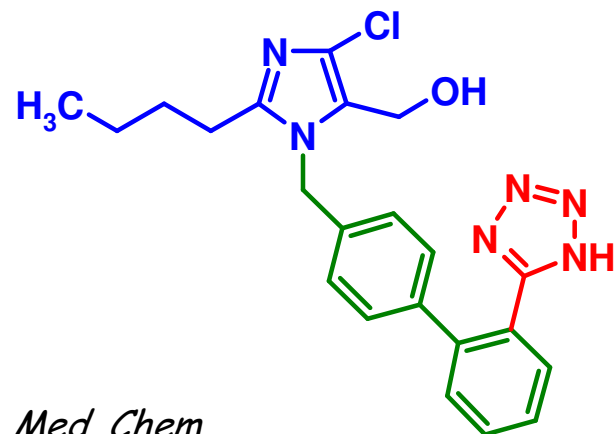
Receptores de AT-II



Relaciones estructura-actividad



Fuzukawa (Takeda, Osaka Japan, 1979)

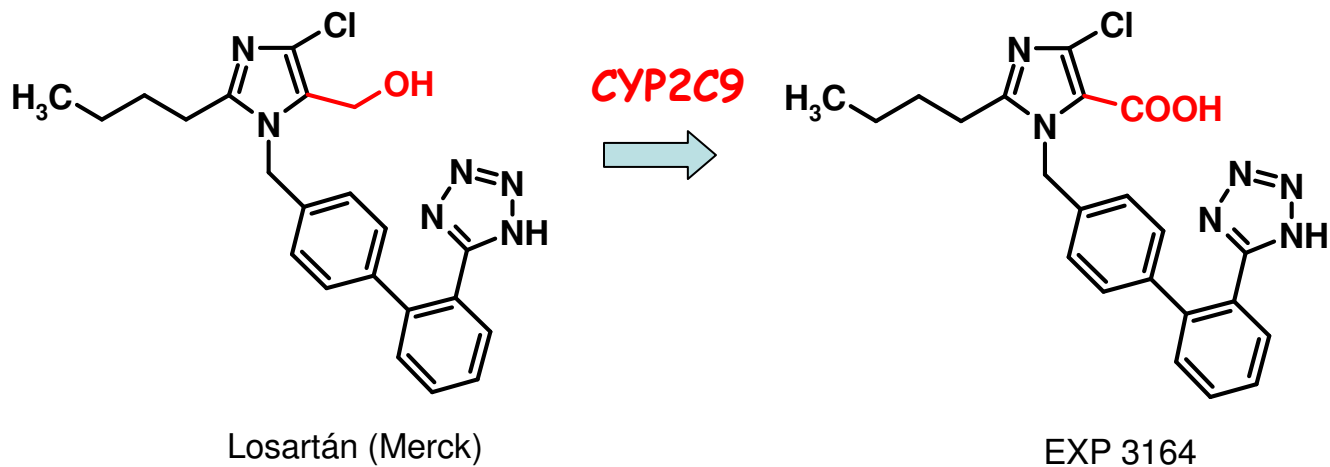
IC₅₀ (μM)SAR
(Merck)*J. Med. Chem.*
1990-1991

Losartán (Merck)

IC₅₀ (nM)

- Grupo ac. carboxílico (o tetrazol) en el anillo aromático.
- Sustitución en C2 de imidazol crítica para incrementar la potencia.
- Bifenilo como anillo aromático.

Metabolismo



Bioasequibilidad oral: 25%

Metabolito más activo

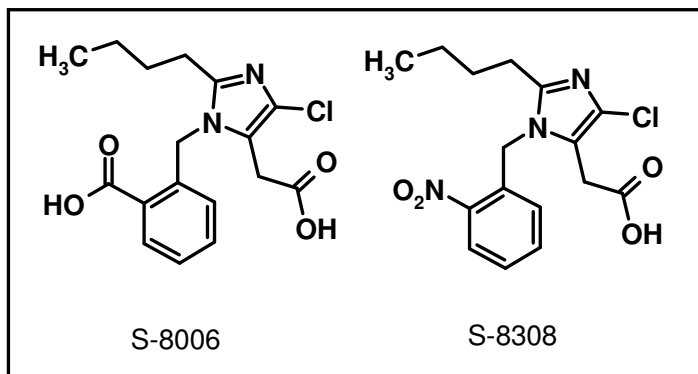
Vida media: 2 h

50% eliminación por vesícula biliar

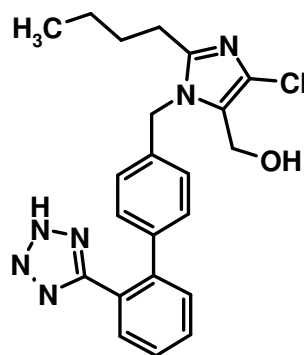
No tos ni angioedema

Vértigo

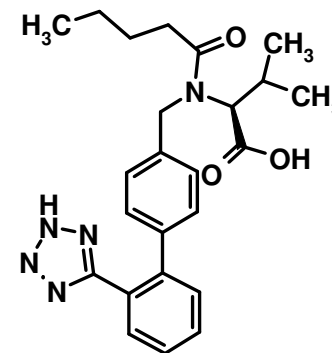
Sartanes



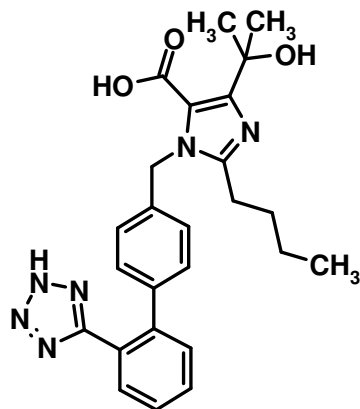
(1982, Du Pont)



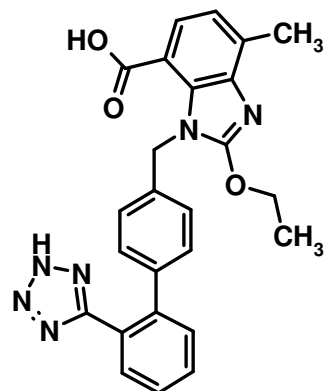
Losartan
(1988, Du Pont)



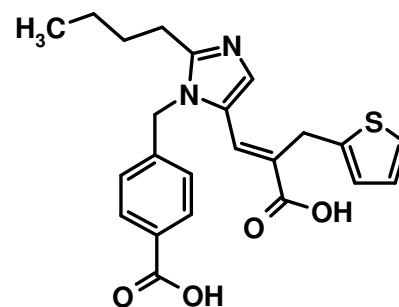
Valsartan
(1991, Ciba Geigy)



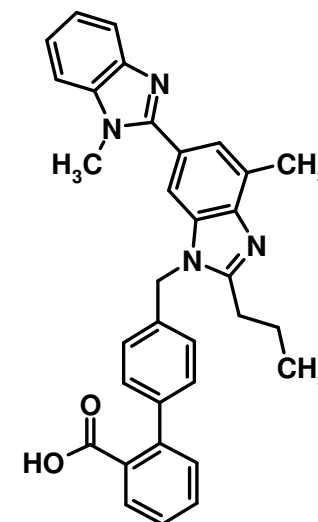
Olmesartan
(Sankyo)



Candesartan
(1993, Takeda)

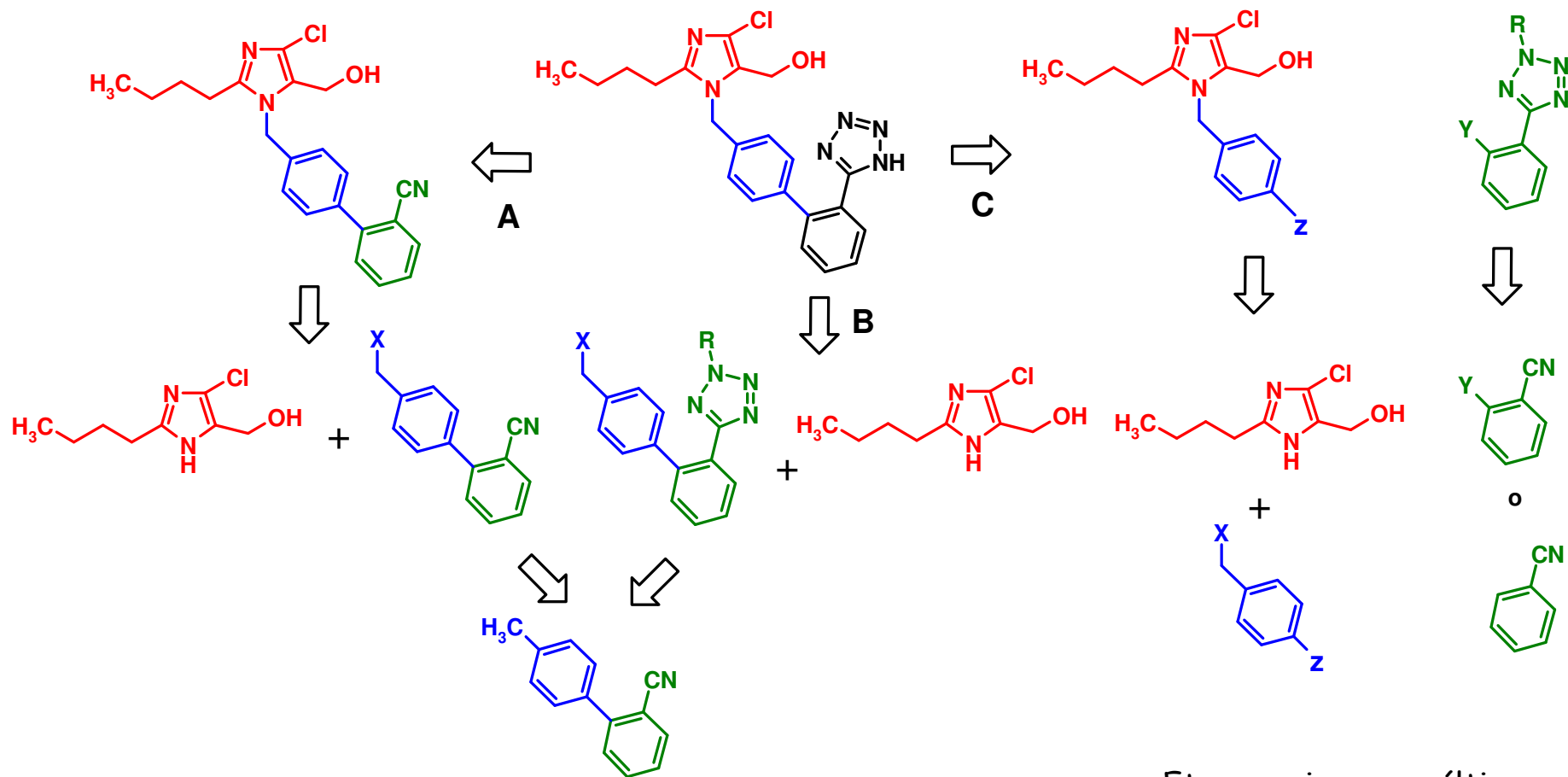


Eprosartan
(1993, SmithKline Beecham)



Telmisartan
(1992, Thomae)

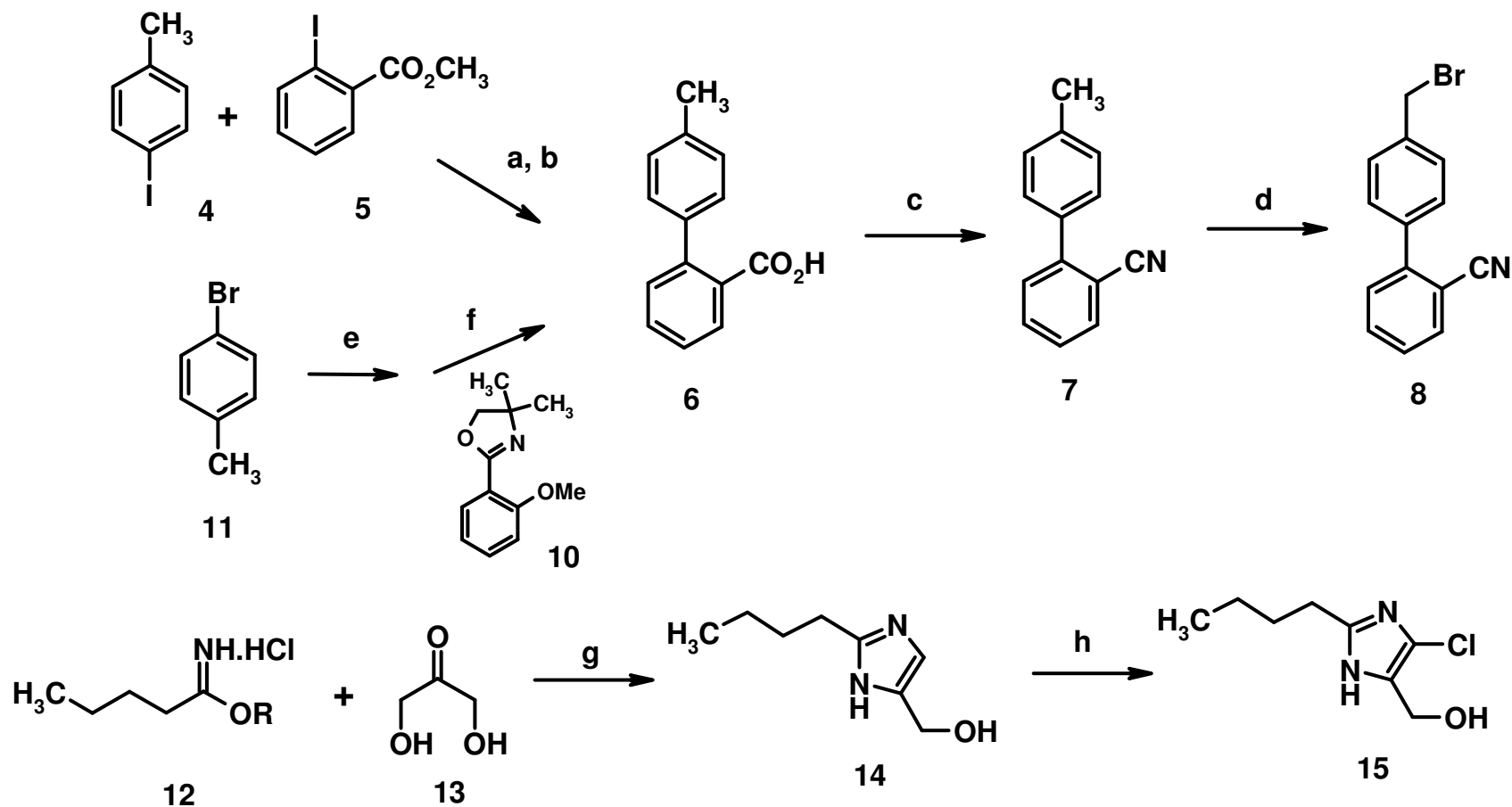
Análisis Retrosintético



A: Lineal; Generación del anillo de tetrazol en el último paso.
 B: Lineal; Generación del anillo de tetrazol en los pasos iniciales.
 C: Convergente; Generación del enlace bifenilo en los últimos pasos.

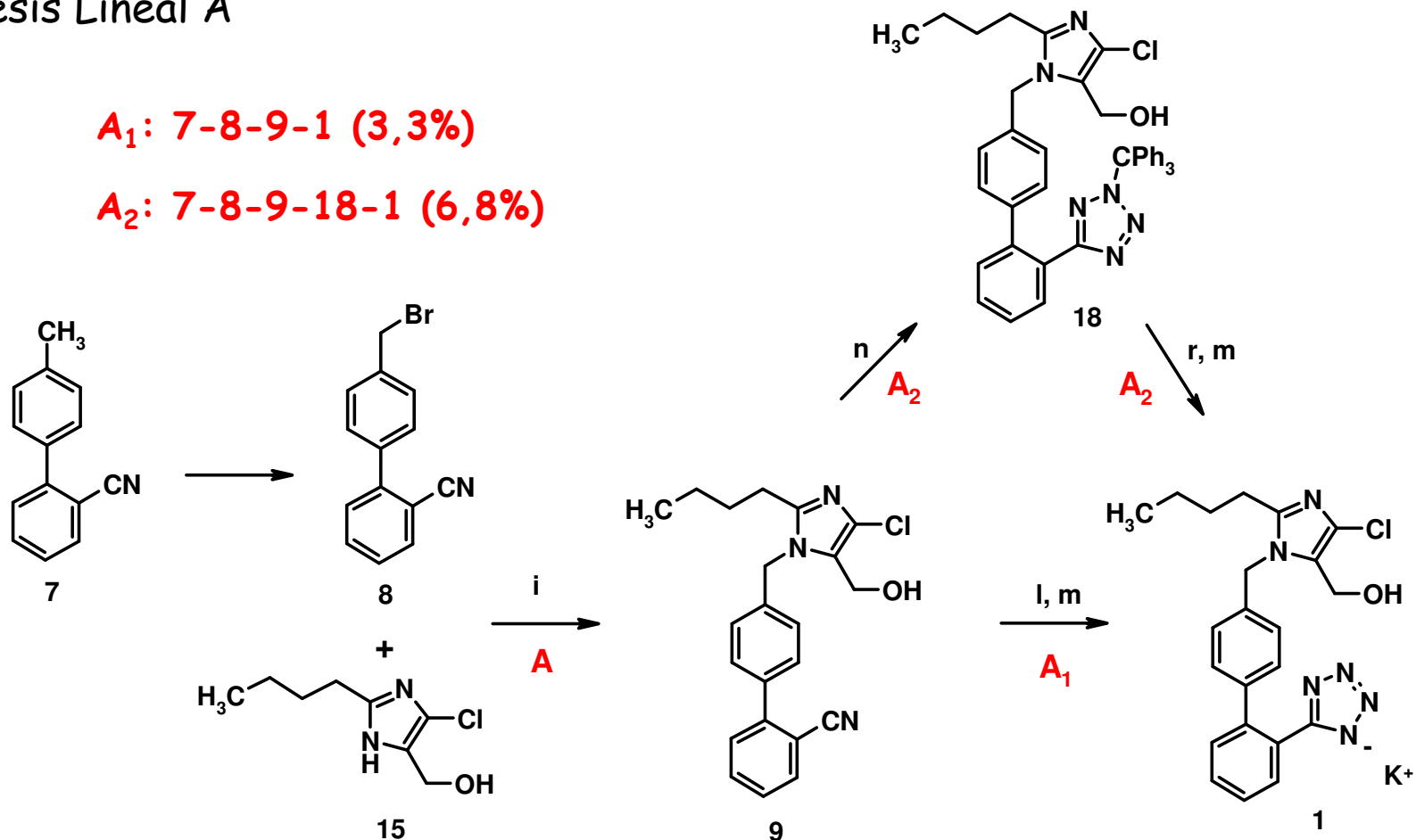
Etapas primeras o últimas
 Acoplamiento del bifenilo,
 Activación bencílica-acoplamiento
 Síntesis del tetrazol

Síntesis Lineal A



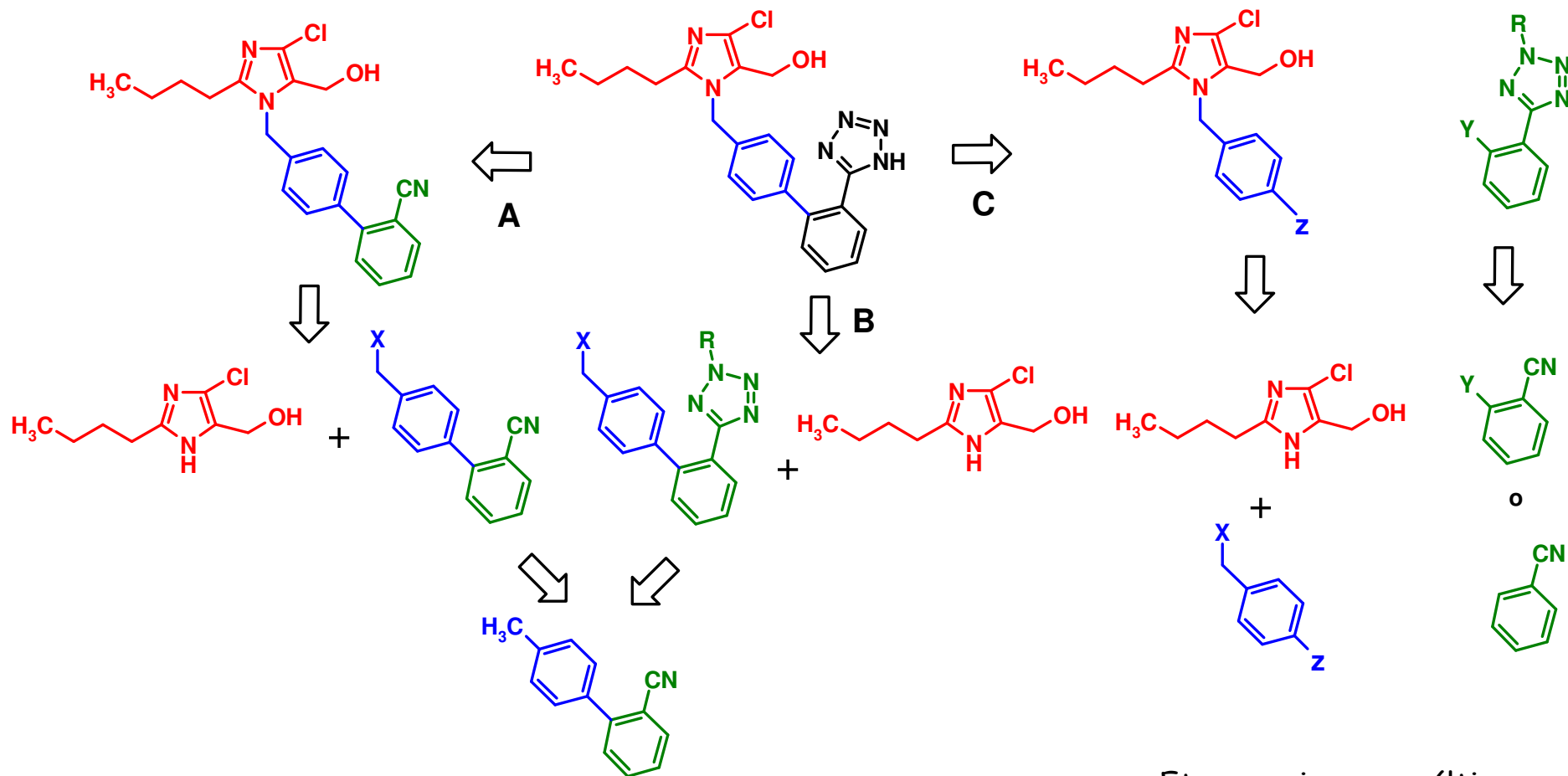
a. Cu, 180-240 °C, 1h (11%); b. NaOH (100%); c. SOCl_2 , reflujo, NH_4OH luego SOCl_2 , reflujo 3h (84%); d. NBS, $(\text{PhCOO})_2$, CCl_4 , reflujo, 3h (60%); e. Mg, THF, 20 °C, luego **10** (91%); f. 4,5 N HCl, reflujo, 12h (88%); g. NH_3 ac.; h. NCS, dioxano, 50 °C, 8h (70-75%);

Síntesis Lineal A

 A_1 : 7-8-9-1 (3,3%) A_2 : 7-8-9-18-1 (6,8%)

i. MeOH, MeONa **15**, 0,5 h, luego DMF **8**, t.a., 16 h (20%); l. NaN₃, NH₄Cl, DMF, 100 °C a 120 °C, 13 d (15-33%); m. Isopropanol, KOH, agua (86%); n. TMSN₃, xileno, 115 °C, 41 h, luego 10N NaOH, DCM, THF, t.a., 5 min, PPh₃Cl, 3 h (75%); r. 3,4N HCl, 10-20 °C, 2 h (76%).

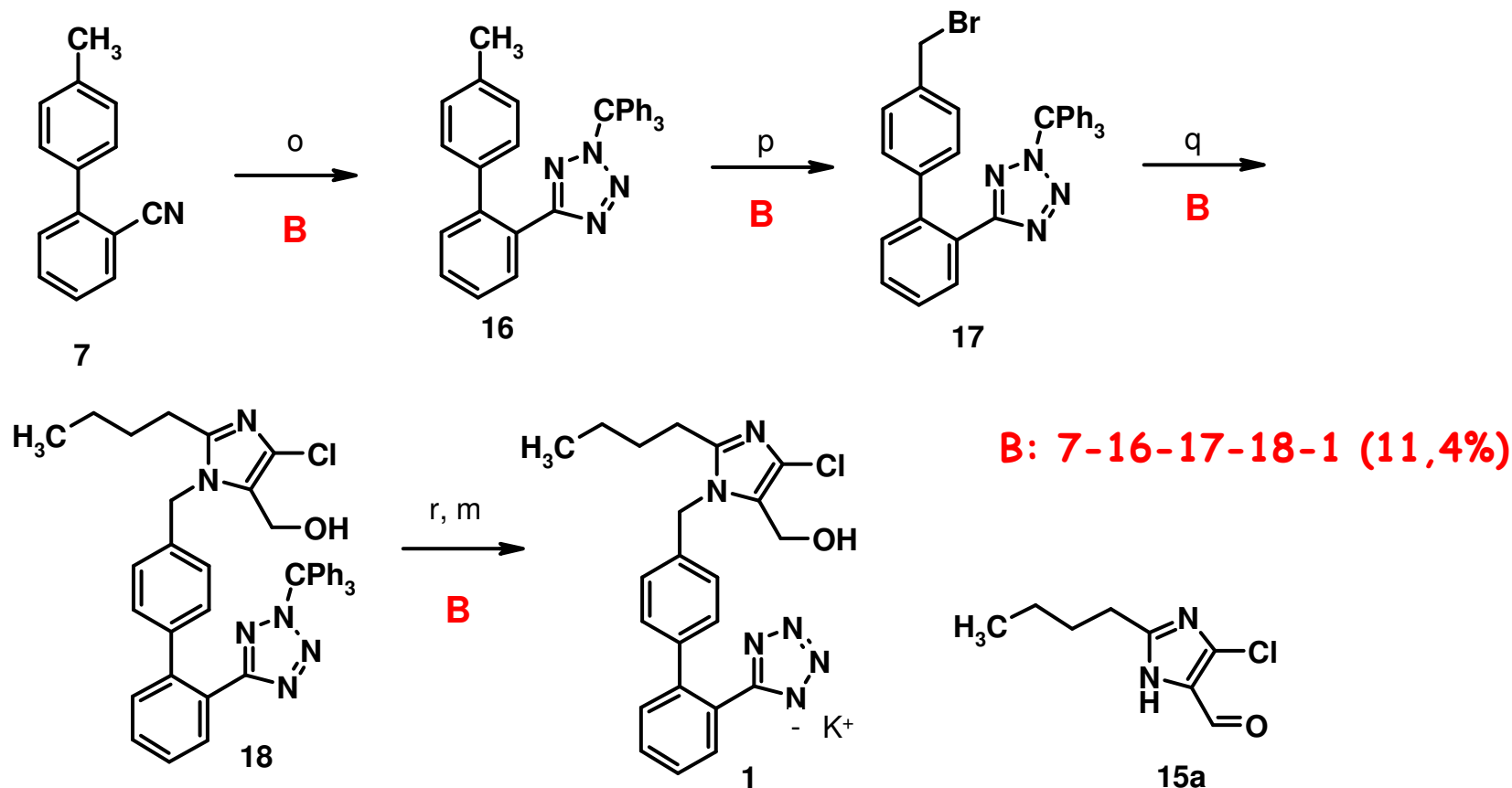
Análisis Retrosintético



A: Lineal; Generación del anillo de tetrazol en el último paso.
 B: Lineal; Generación del anillo de tetrazol en los pasos iniciales.
 C: Convergente; Generación del enlace bifenilo en los últimos pasos.

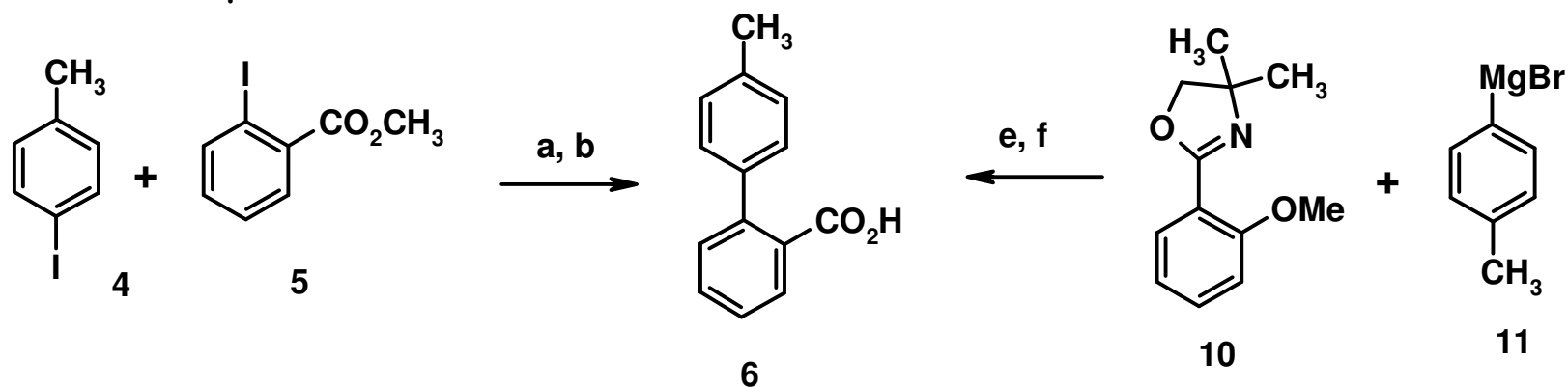
Etapas primeras o últimas
 Acoplamiento del bifenilo,
 Activación bencílica-acoplamiento
 Síntesis del tetrazol

Síntesis Lineal B



m. Isopropanol, KOH, agua (86%); o. NaN_3 , $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$, tolueno, 110°C , 70 h luego 10N NaOH, PPh_3Cl , 3 h (68%); p. NBS, AIBN, CCl_4 , reflujo, 3h; q. **15a**, 10N NaOH, NaBH_4 (47% a partir de **16**); r. 3,4N HCl, $10\text{-}20^\circ\text{C}$, 2 h (76%).

Pasos clave: Acoplamiento del bifenilo

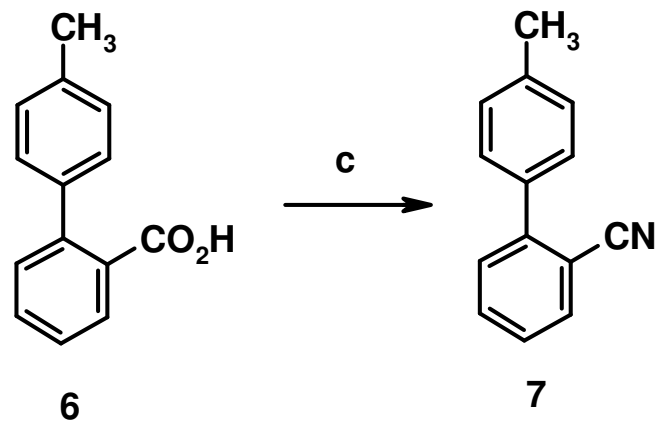


a. Cu, 180-240 °C, 1h (11%); b. NaOH (100%)

Acoplamiento de Ullmann

$T^{\circ} > 200\text{ }^{\circ}\text{C}$

Rto: 11%



c. SOCl_2 , reflujo, luego NH_4OH , luego SOCl_2 , reflujo 3h (84%);

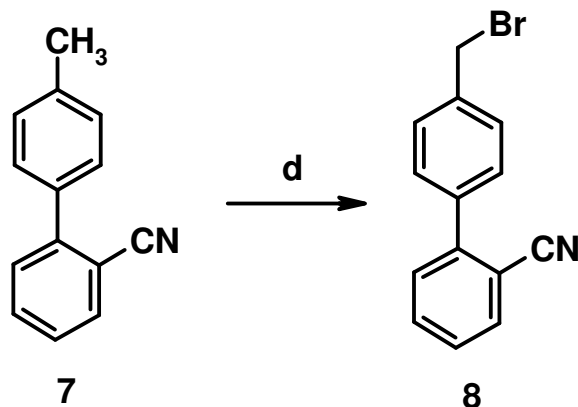
e. 4-Bromotolueno, Mg, THF, 20 °C, luego 10 (91%);

f. 4,5 N HCl, reflujo, 12h (88%)

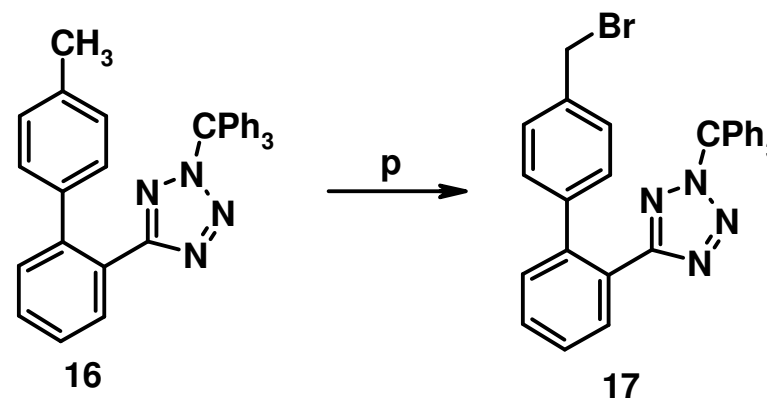
Oxazolina de Meyer

Rto: 80%

Pasos clave: Bromación bencílica



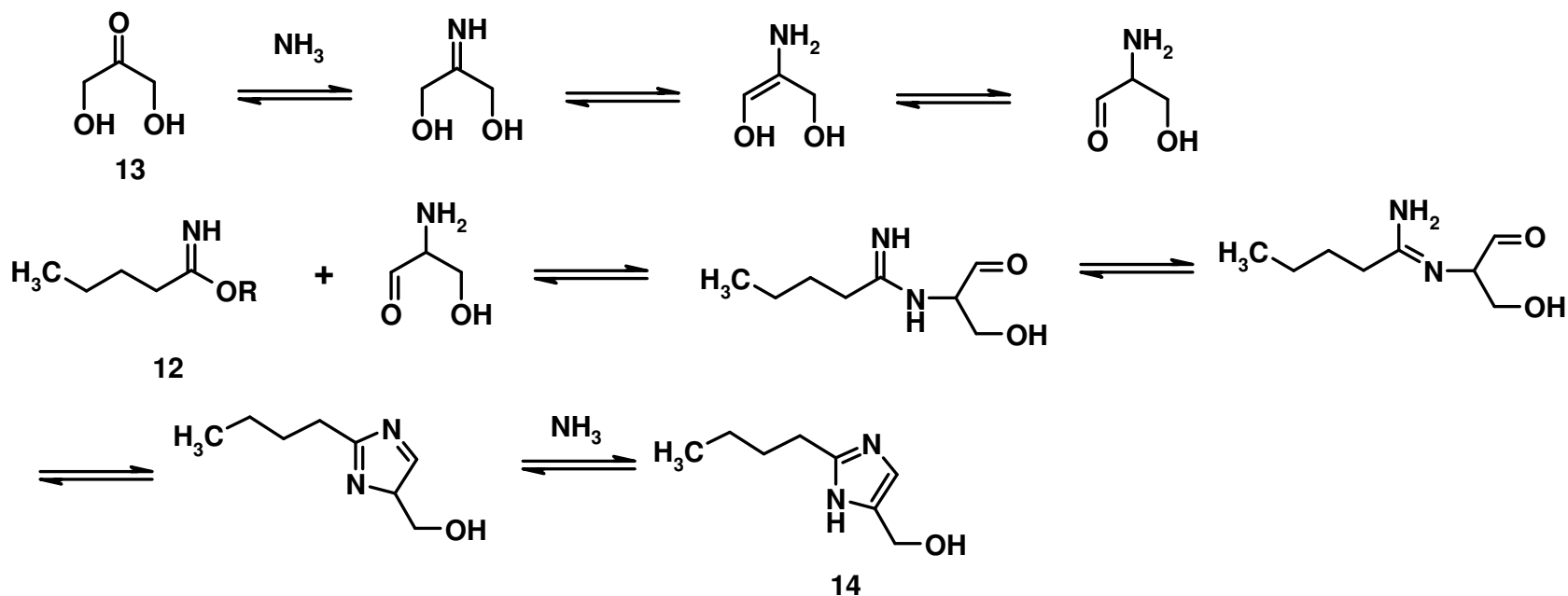
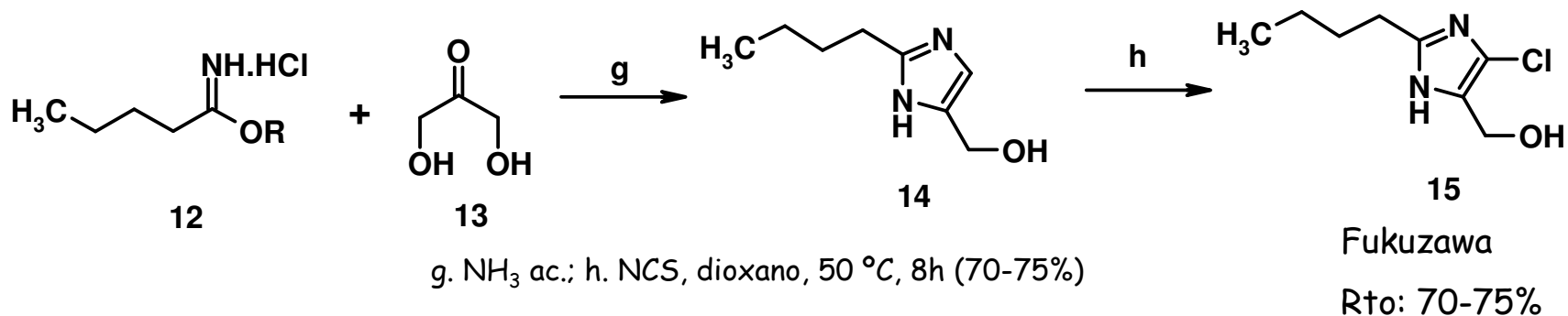
d. NBS, (PhCOO)₂, CCl₄, reflujo, 3h (60%)



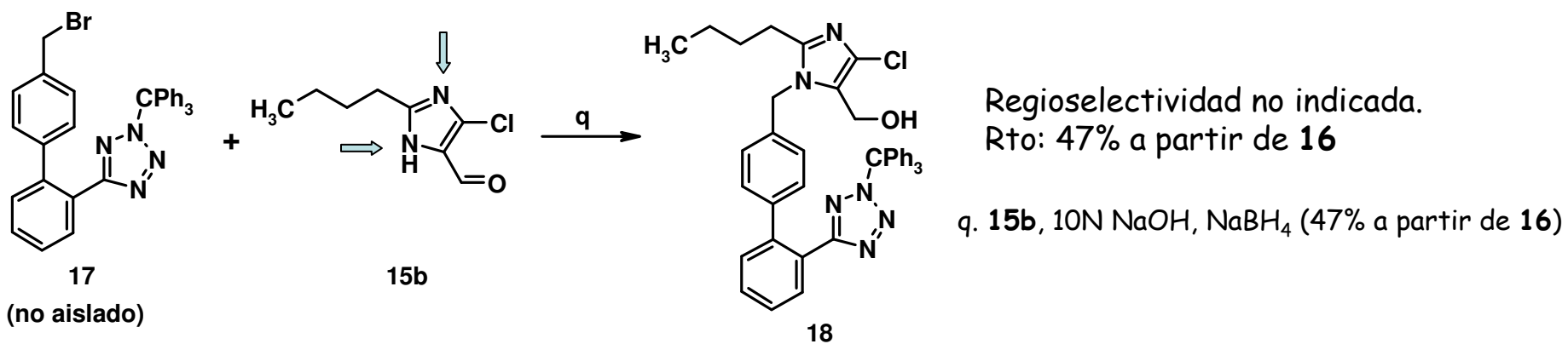
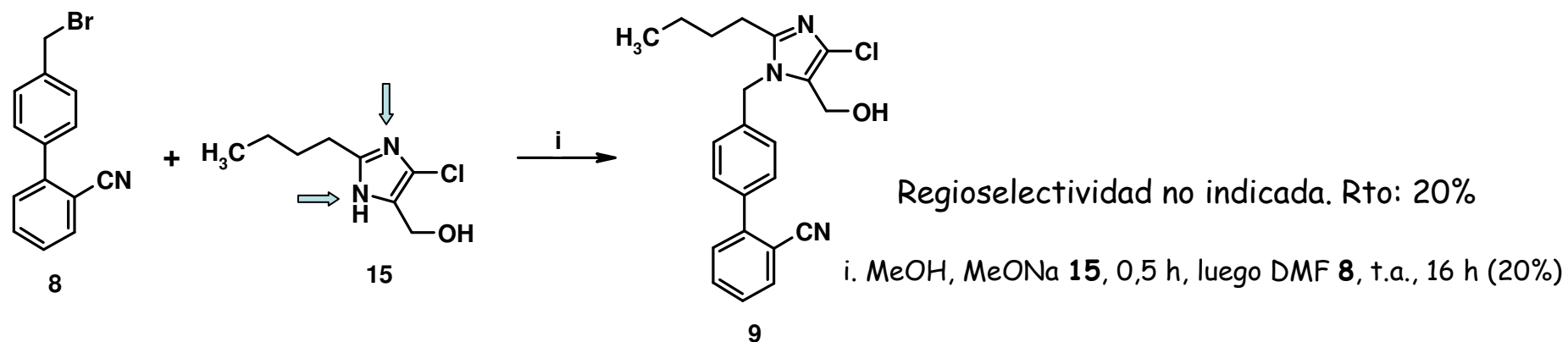
p. NBS, AIBN, CCl₄, reflujo, 3h;

Punto débil de la síntesis: **CCl₄ TÓXICO**

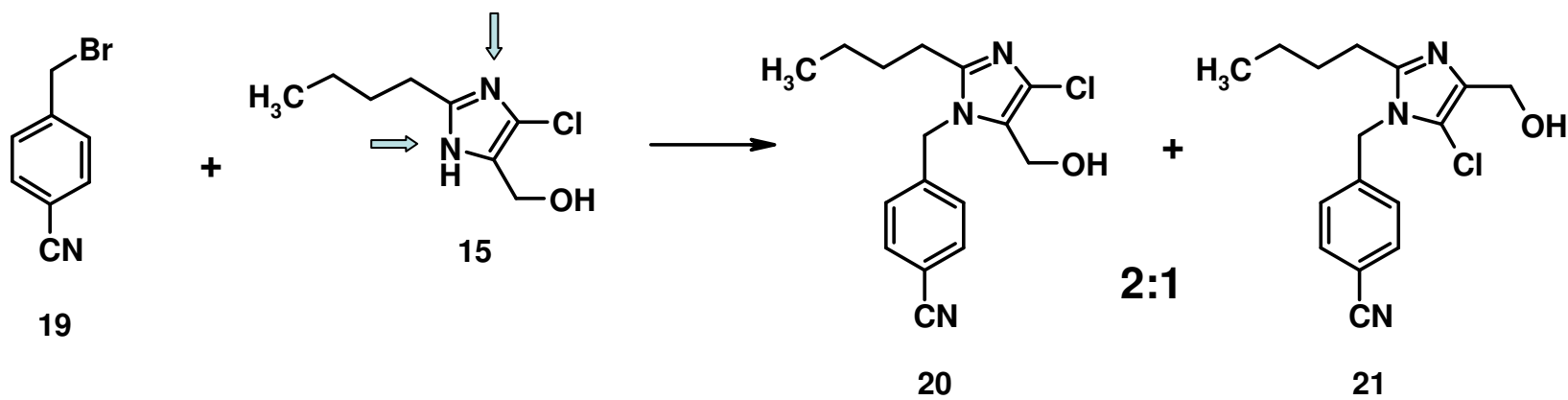
Pasos clave: Síntesis del imidazol



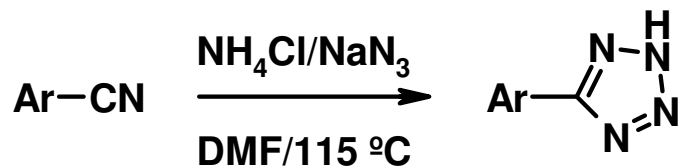
Pasos clave: Acoplamiento bencilo-imidazol



Pasos clave: Acoplamiento bencilo-imidazol



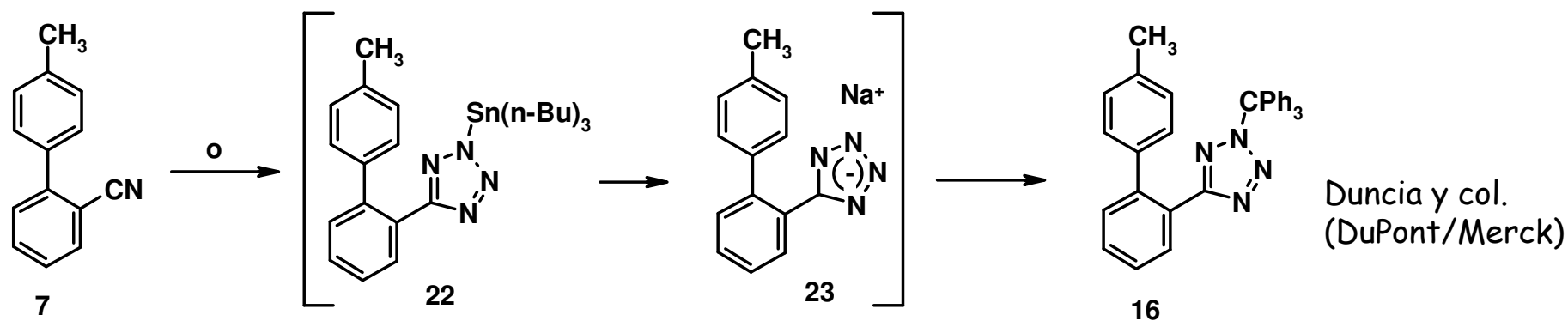
Pasos clave: Síntesis del tetrazol

Finnegan. Método poco seguro (HN_3)

Rto: 15-33%

2 semanas

Descomp. exotérmica del producto

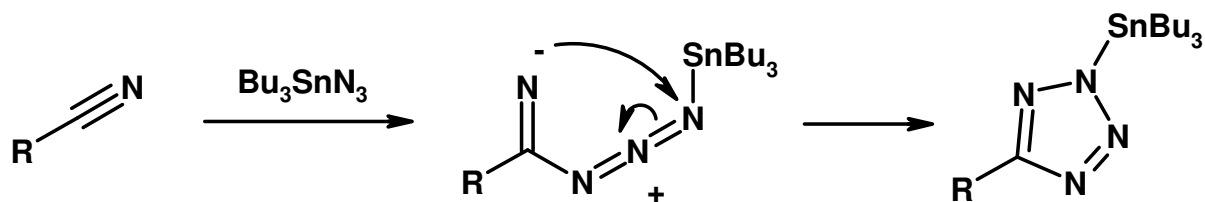


o. NaN_3 (1,0 equiv), $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$ (1,08 equiv), tolueno, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 70 h luego 10N NaOH , PPh_3Cl (1,04 equiv), 3 h, t.a. (68%)

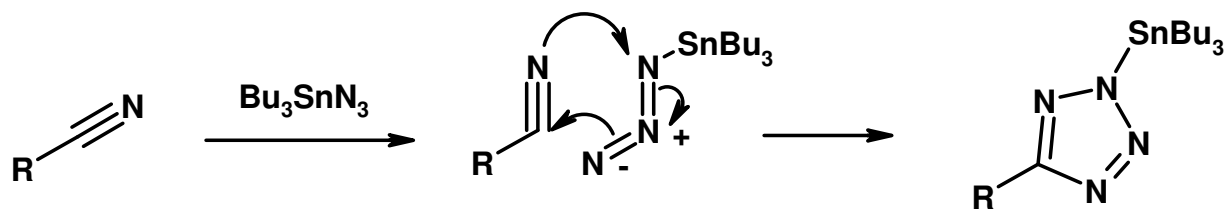
Azida separada por extracción acuosa y oxidada con NaNO_2/HCl

Pasos clave: Síntesis del tetrazol

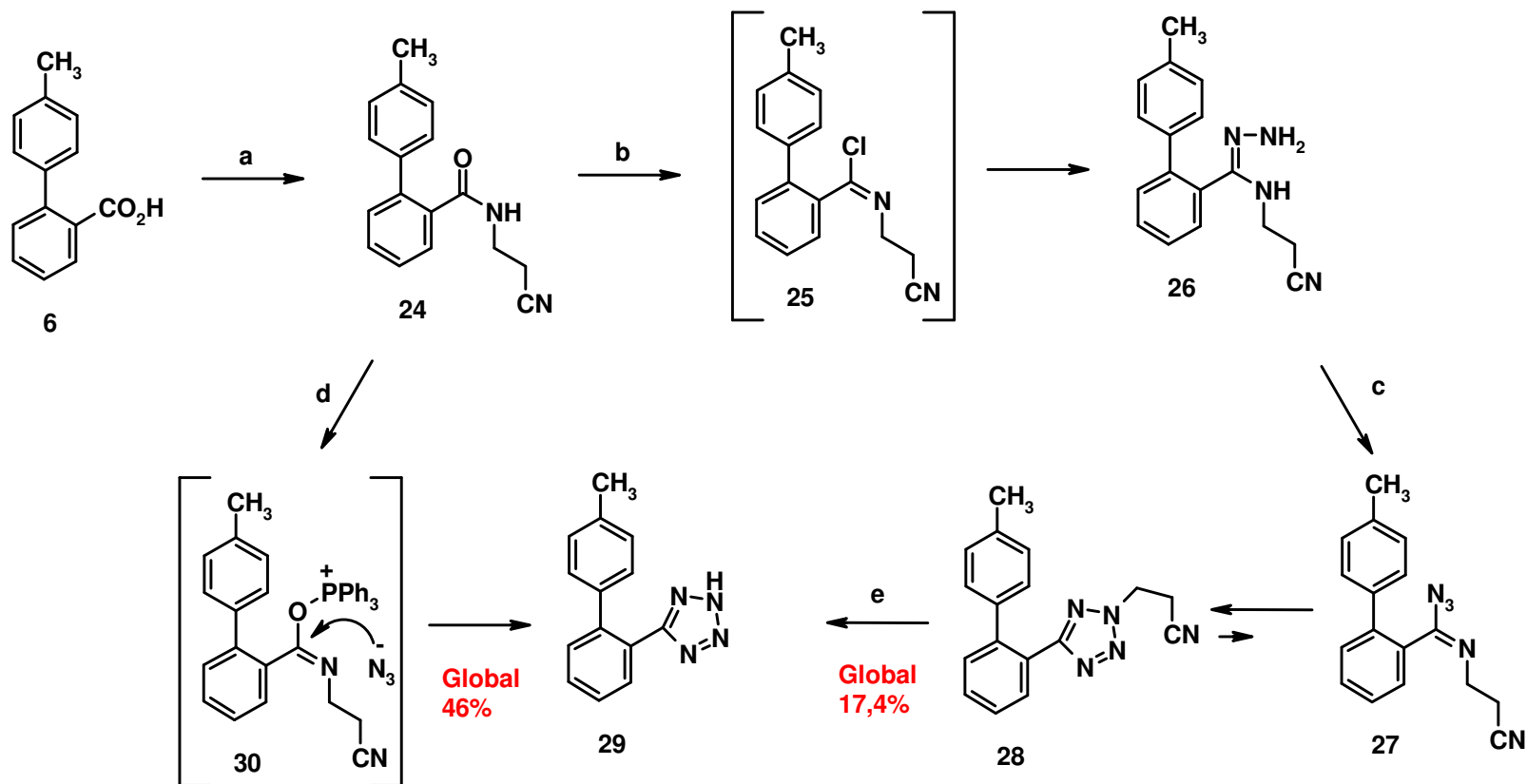
Mecanismo por pasos



Mecanismo Concertado



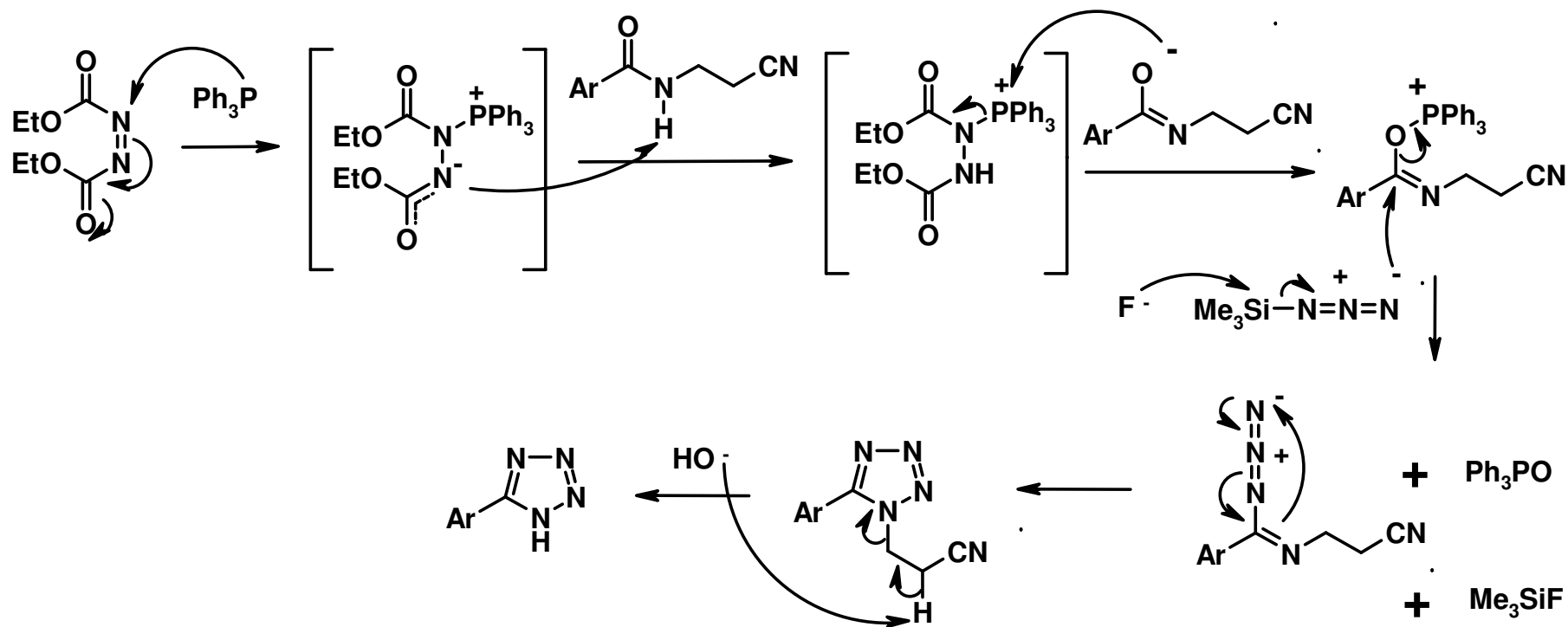
Pasos clave: Síntesis del tetrazol



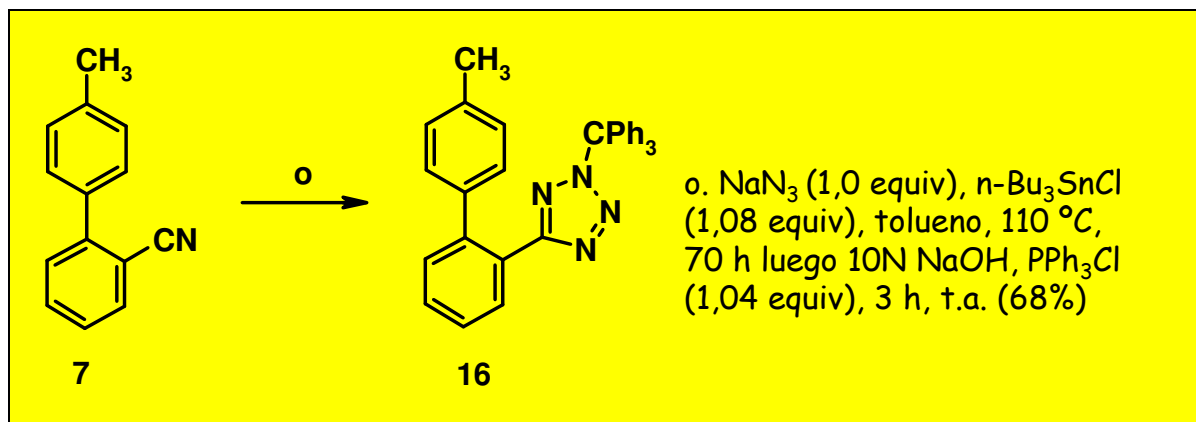
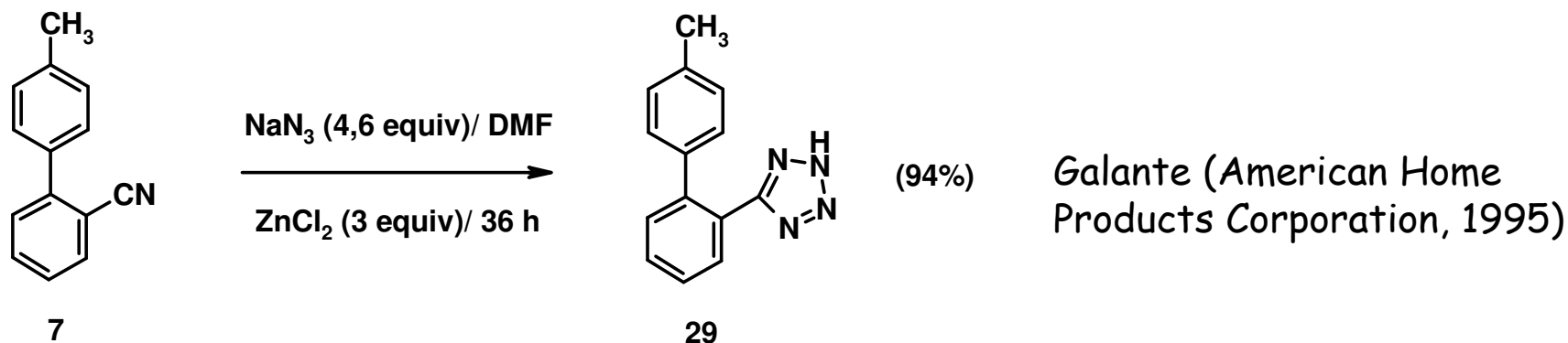
a. SOCl_2 , CHCl_3 , reflujo, 4 h, luego THF, NaOH, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (86%); b. PCl_5 , luego dioxano, NH_2NH_2 , t.a., 16 h (46%); c. CH_3CN , N_2O_4 , t.a., 24 h (44%); d. PPh_3 , DEAD, TMSN_3 , t.a., Fluoruro de metal alcalino, 24 h luego CAN, 0°C , luego 1N NaOH, t.a., 24 h, HCl (53%); e. 1 N NaOH.

TMSN_3 , comercial, estable, p. eb. 105°C , alto coste

Pasos clave: Síntesis del tetrazol

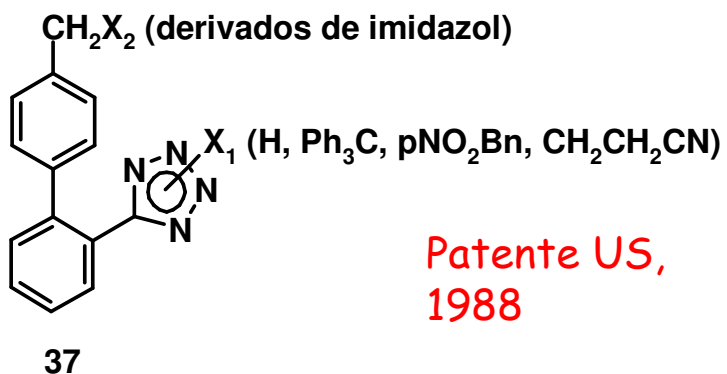
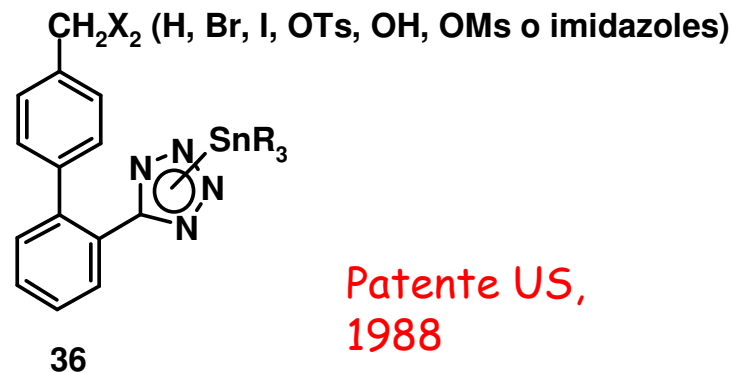
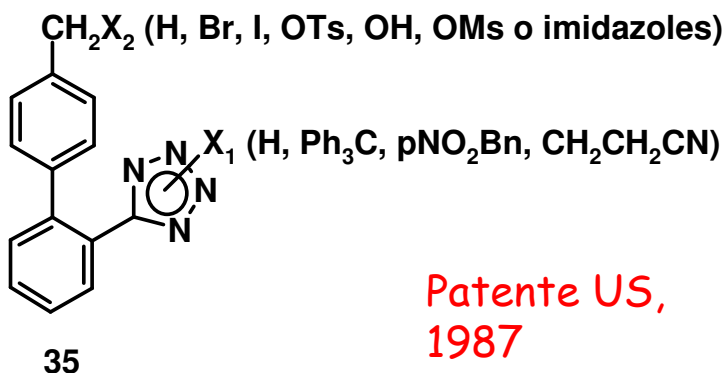


Pasos clave: Otras síntesis del tetrazol

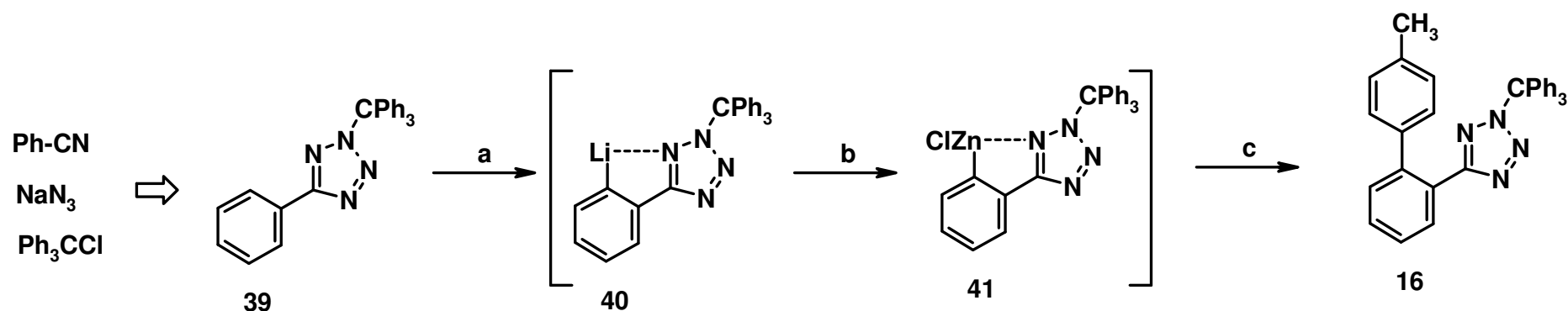


La síntesis de Merck es la más competitiva en base a rendimientos, coste de reactivos e impacto ambiental.

Pasos clave: Protección de la Patente. Intermedios



Aproximación de Suzuki



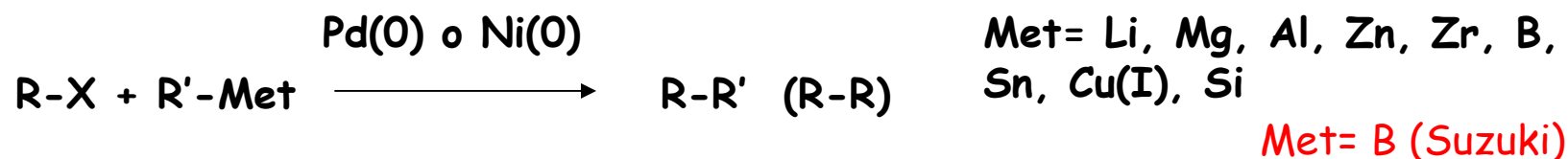
Materiales de
partida baratos

Shuman, King,
Anderson
(Merck)

Flippin (Syntex)

a. N-BuLi/hexano, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; b. ZnCl_2 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, luego $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ (MeMgCl como agente reductor); c. 4-Yodotolueno $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 h (94%)

Aproximación de Suzuki

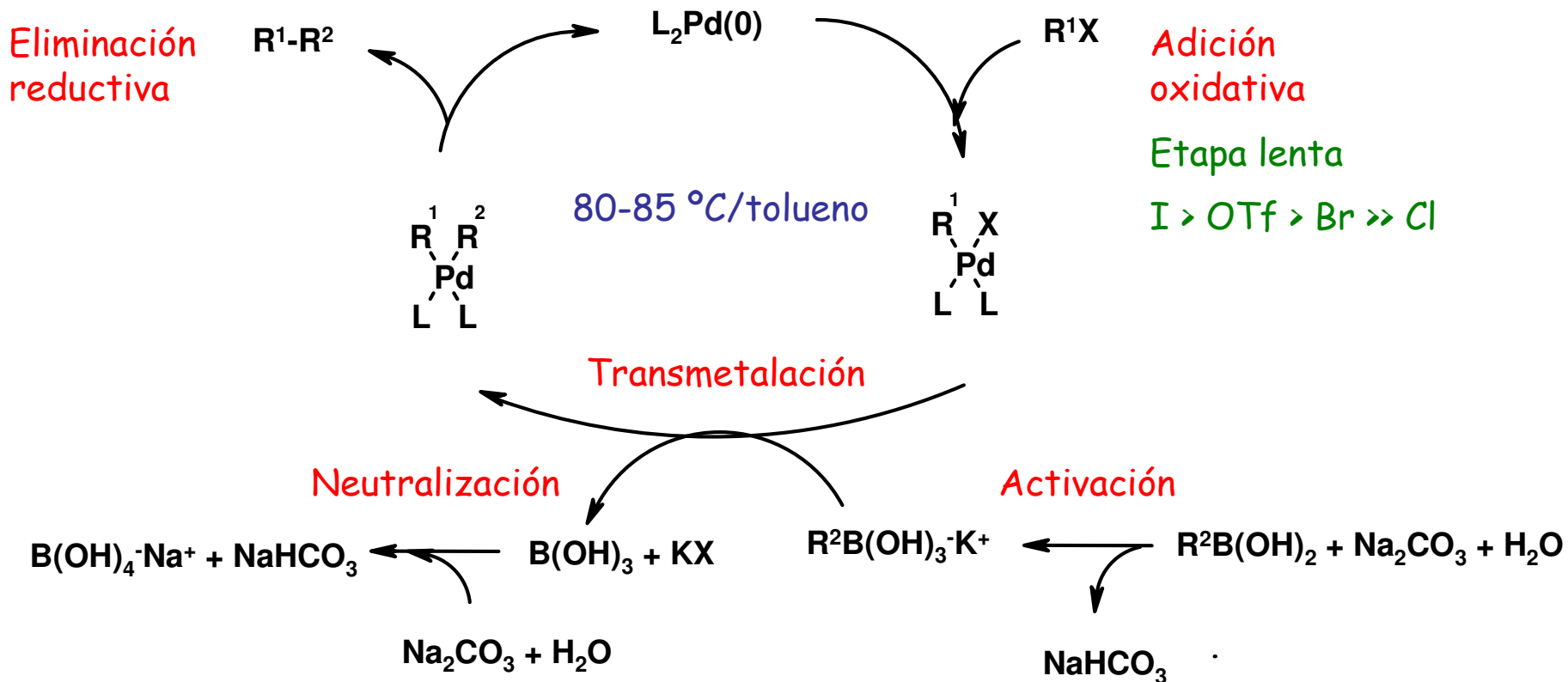


Desde el punto de vista industrial, entre las distintas reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd o Ni, la reacción de Suzuki es la reacción más adecuada debido a su menor impacto ambiental, coste, condiciones de reacción suaves, versatilidad y compatibilidad con grupos funcionales.

Aproximación de Suzuki

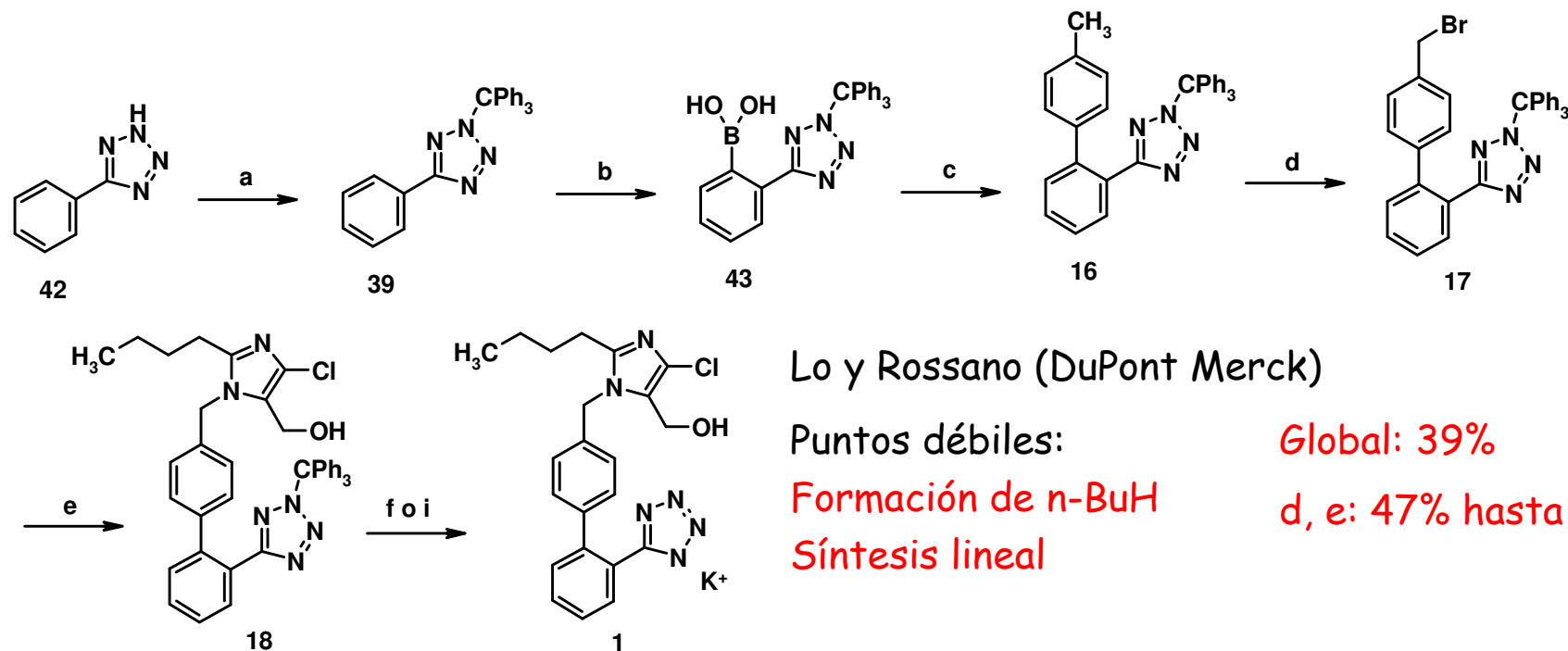
Mecanismo

La Reacción de Suzuki



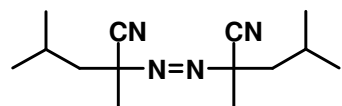
Síntesis de bifenilos: supresión del subproducto de homoacoplamiento

Aproximación de Suzuki: Síntesis Lineal



a. Acetona, Et_3N , Ph_3CCl , 35°C , 2 h (97%); b. $n\text{-BuLi}$ / hexano, THF, -20°C , 1h, luego $\text{B}(\text{OiPr})_3$, -25°C , luego H_2O , destilación, tratamiento con AcOH (100%); c. 4-Bromotolueno, Na_2CO_3 , tolueno, $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$, 80°C , 10 h (71%); d. NBS, **Vazo 52**, DCM, reflujo, 7 h (93,5%); e. 2-Butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldehído, K_2CO_3 , **DMA**, luego NaBH_4 , H_2O , 3 h (72 %); f. HCl , THF, 23°C , 12 h, luego KOH , IPA (49%); i. THF, H_2SO_4 , $20\text{-}25^\circ\text{C}$, 16 h, luego AcOiPr , luego neutralización, eliminación del disolvente, columna de intercambio, luego K_2HPO_4 (85%).

Vazo 52

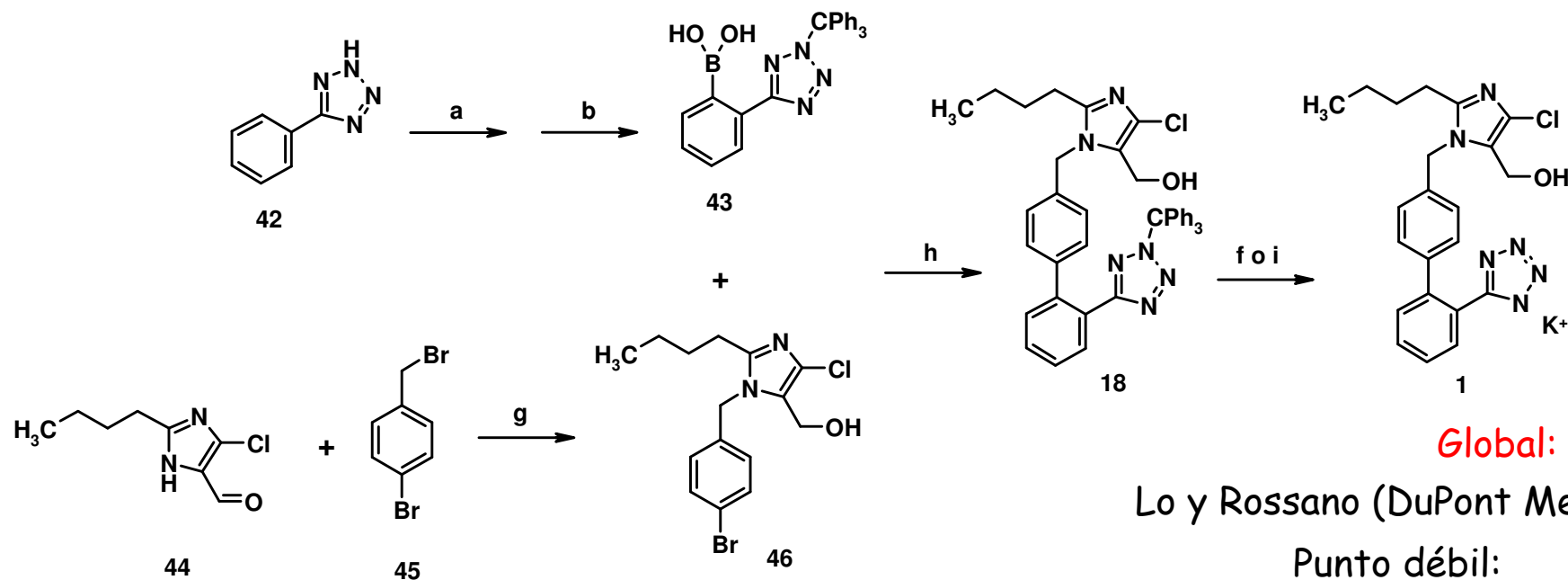


13/06/2011

Ramón Alajarín

33

Aproximación de Suzuki: Síntesis convergente



Global: 74%

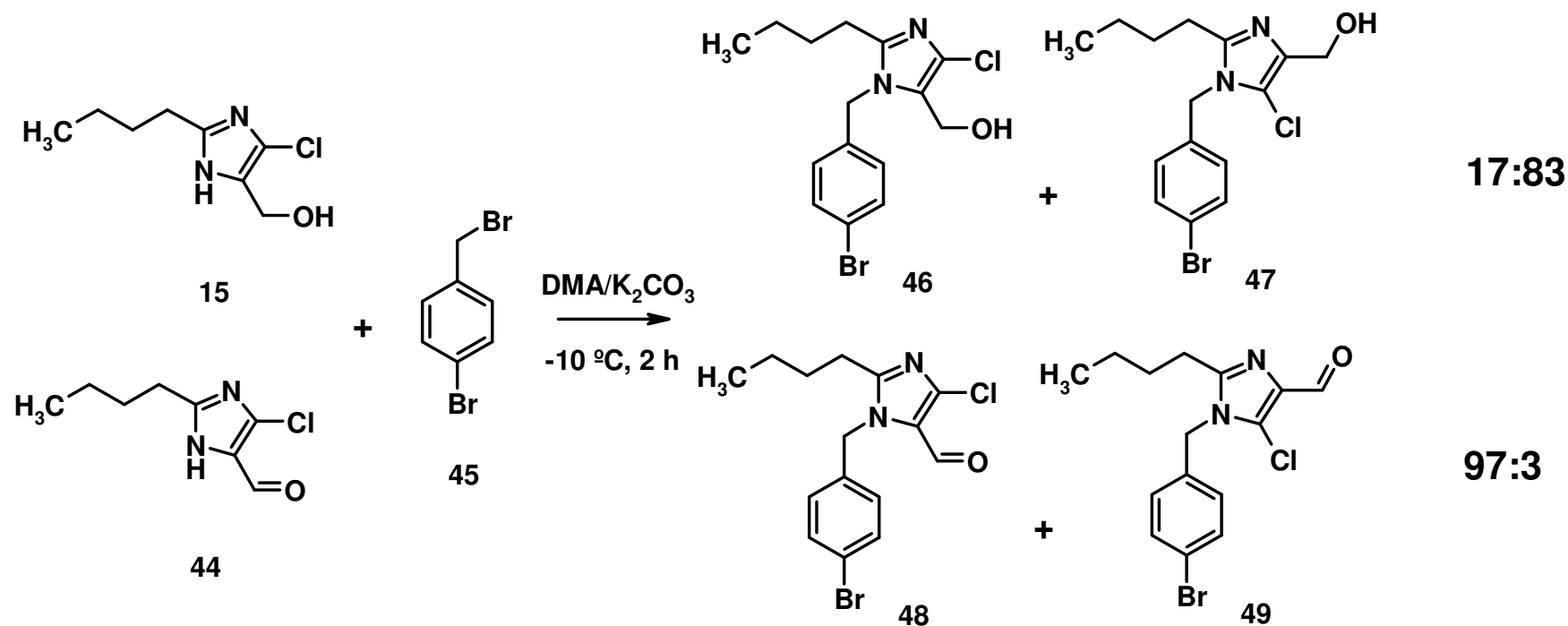
Lo y Rossano (DuPont Merck)

Punto débil:

Formación de *n*-BuH

a. Acetona, Et_3N , Ph_3CCl , 35 °C, 2 h (97%); b. *n*-BuLi/ hexano, THF, -20 °C, 1h, luego $\text{B}(\text{OiPr})_3$, -25 °C, luego H_2O , destilación, tratamiento con AcOH (100%); f. HCl, THF, 23 °C, 12 h, luego KOH, IPA (49%); g. K_2CO_3 , DMA, 20-25 °C, 3 h, luego NaBH_4 , MeOH, 20-25 °C, 2 h (90 %); h. PdCl_2 , PPh_3 , tolueno, 80-85 °C, 2 h (90%); i. THF, H_2SO_4 , 20-25 °C, 16 h, luego AcOiPr, luego neutralización, eliminación del disolvente, columna de intercambio, luego K_2HPO_4 (85%).

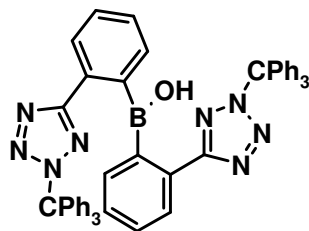
Aproximación de Suzuki: Síntesis convergente

Utilización del aldehído **44** en lugar del alcohol **15**:

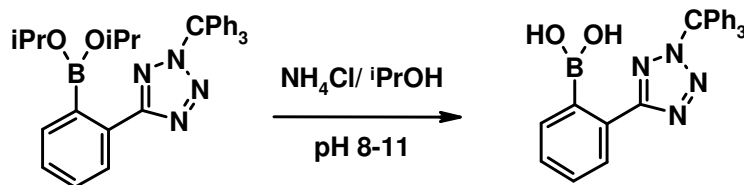
El aldehído **48** es un sólido de bajo P.F. Su reducción al alcohol cristalino **46** permite separarlo de su regioisómero (< 0,5%)

Aproximación de Suzuki: Síntesis convergente

El uso de borato de triisopropilo previene, gracias a su efecto estérico, la formación del ácido diarilborónico como subproducto cuando se utiliza borato de trimetilo



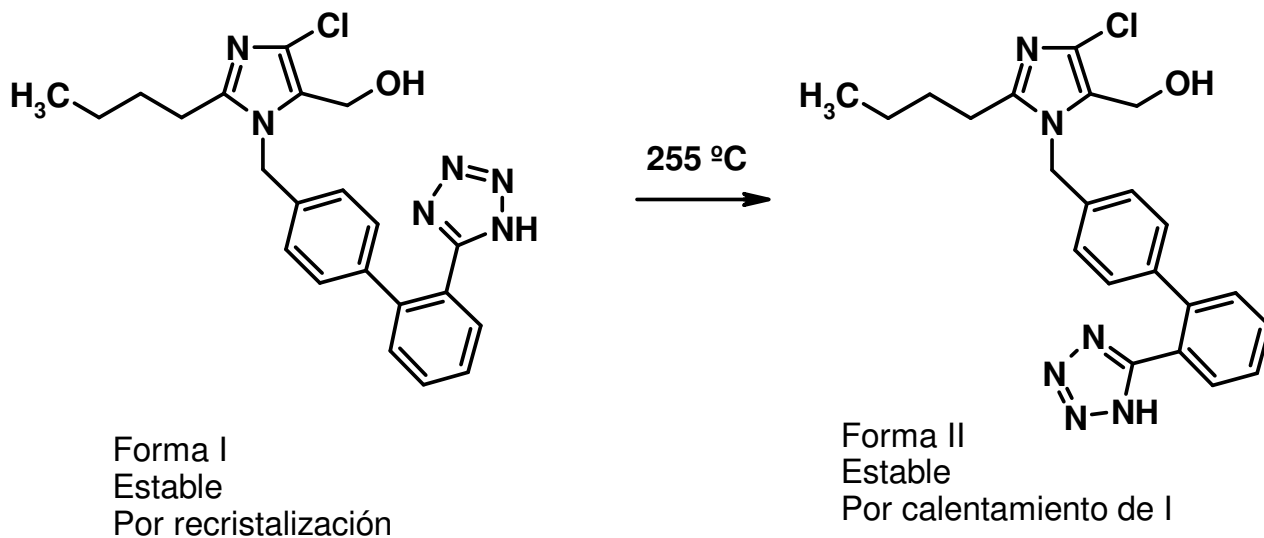
La hidrólisis para obtener el ácido diarilborónico se ha llevado a cabo con $\text{NH}_4\text{Cl}/i\text{PrOH}/\text{pH}=8-11$.



El grupo tritilo es necesario ya que el tetrazol libre actúa como veneno para el catalizador de Pd.

El grupo tritilo se elige por las condiciones suaves de protección/desprotección, forma un único isómero sobre el nitrógeno N2 y es inerte a las condiciones básicas de la reacción de Suzuki.

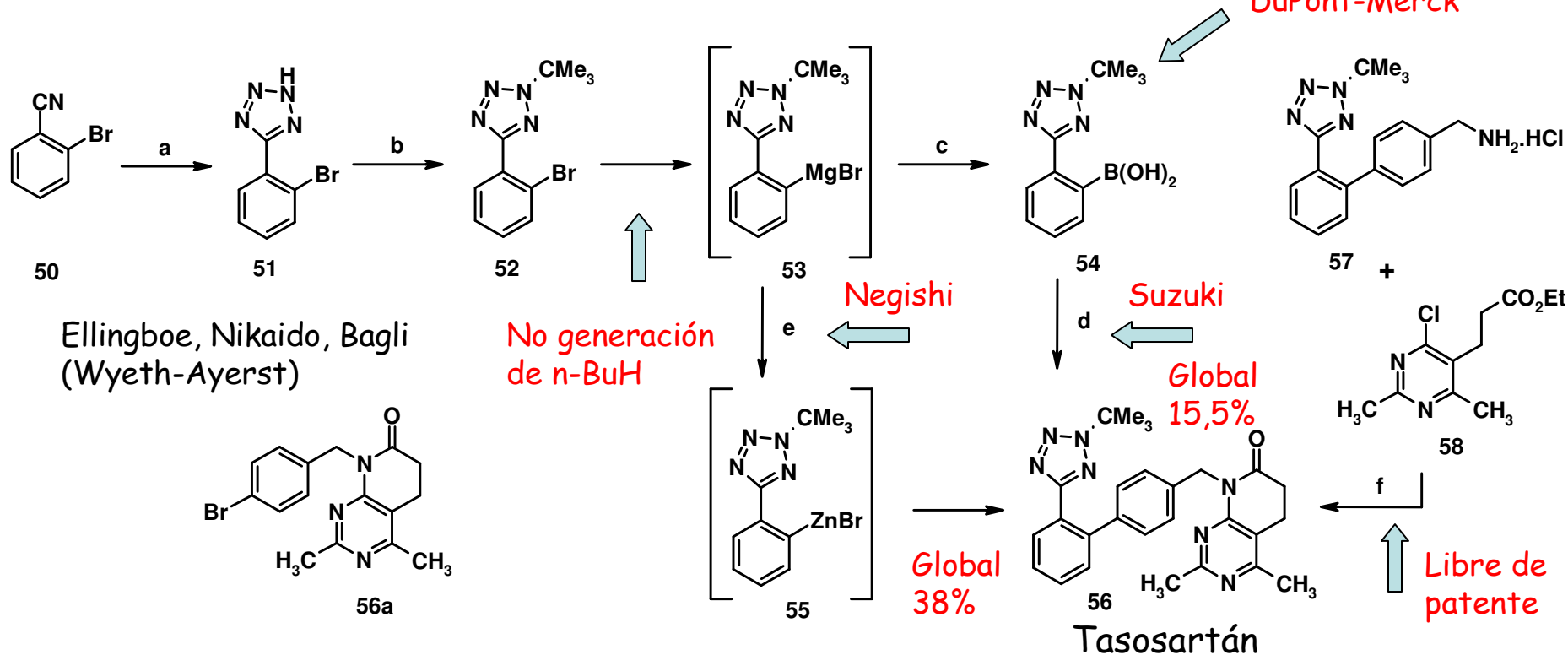
Formas polimórficas



Reivindicación de las dos formas (Campbell, DuPont-Merck)

Extensión de 5 años de la protección de la forma I comercial hasta 2014

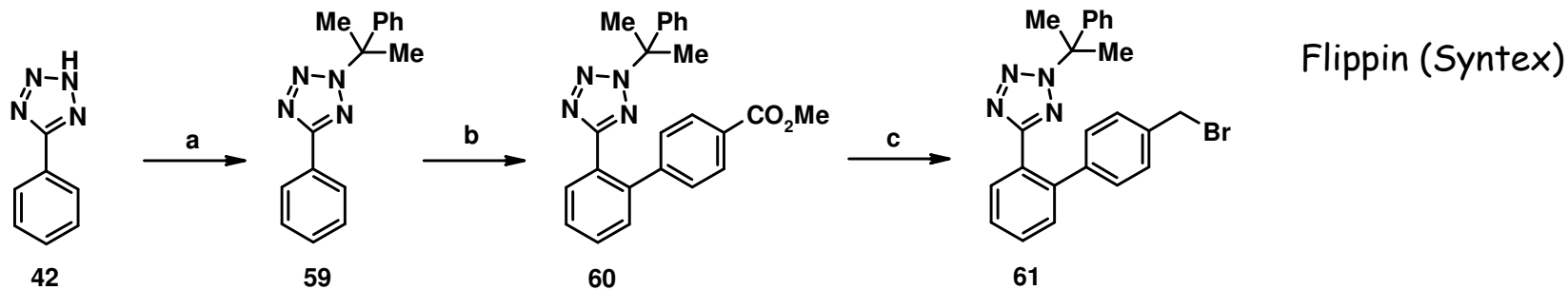
Wyeth-Ayerst (Americam Home Products Corporation)

Reivindicación del grupo *tert*-butilo como grupo protector del tetrazolReivindicado
DuPont-Merck

a. Na N_3 , NH_4Cl , DMF, 100°C , 18 h (73%); b. CF_3COOH , *t*-BuOH, H_2SO_4 , t.a., 18 h (67%); c. Mg, THF, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ cat., $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$, t.a., 23 h (48%); d. **56a**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Et_3N , DMF, 100°C , 22 h (66%); e. Mg, THF, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ cat., 55°C , 0,5 h, luego ZnCl_2 /tolueno, $45\text{-}50^\circ\text{C}$, 1 h, luego $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , **56a** (78%); f. NaHCO_3 , *n*-BuOH, reflujo, 48 h (69%).

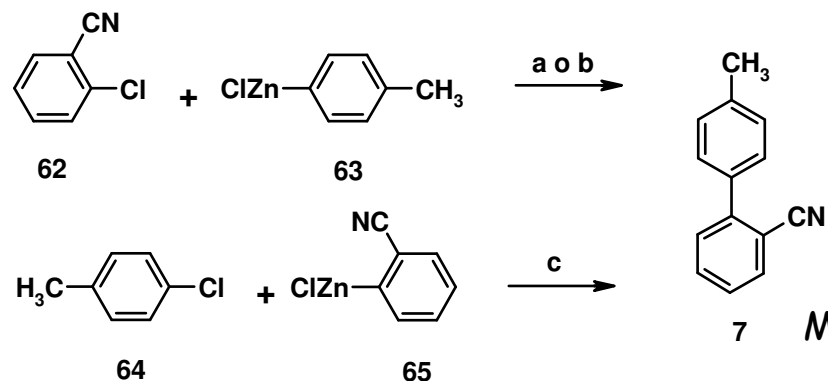
Syntex (Roche)

Reivindicación del grupo dimetilfenilo como grupo protector del tetrazol



a. CF_3COOH , α -metilestireno, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h (82%); b. $n\text{-BuLi}$ /hexano, THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, luego ZnCl_2 , $10\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$, luego 4-bromobenzoato de metilo, luego $\text{Ni(II)(PPh}_3)_2$ (agente reductor MeMgCl), 36 h, (79%).

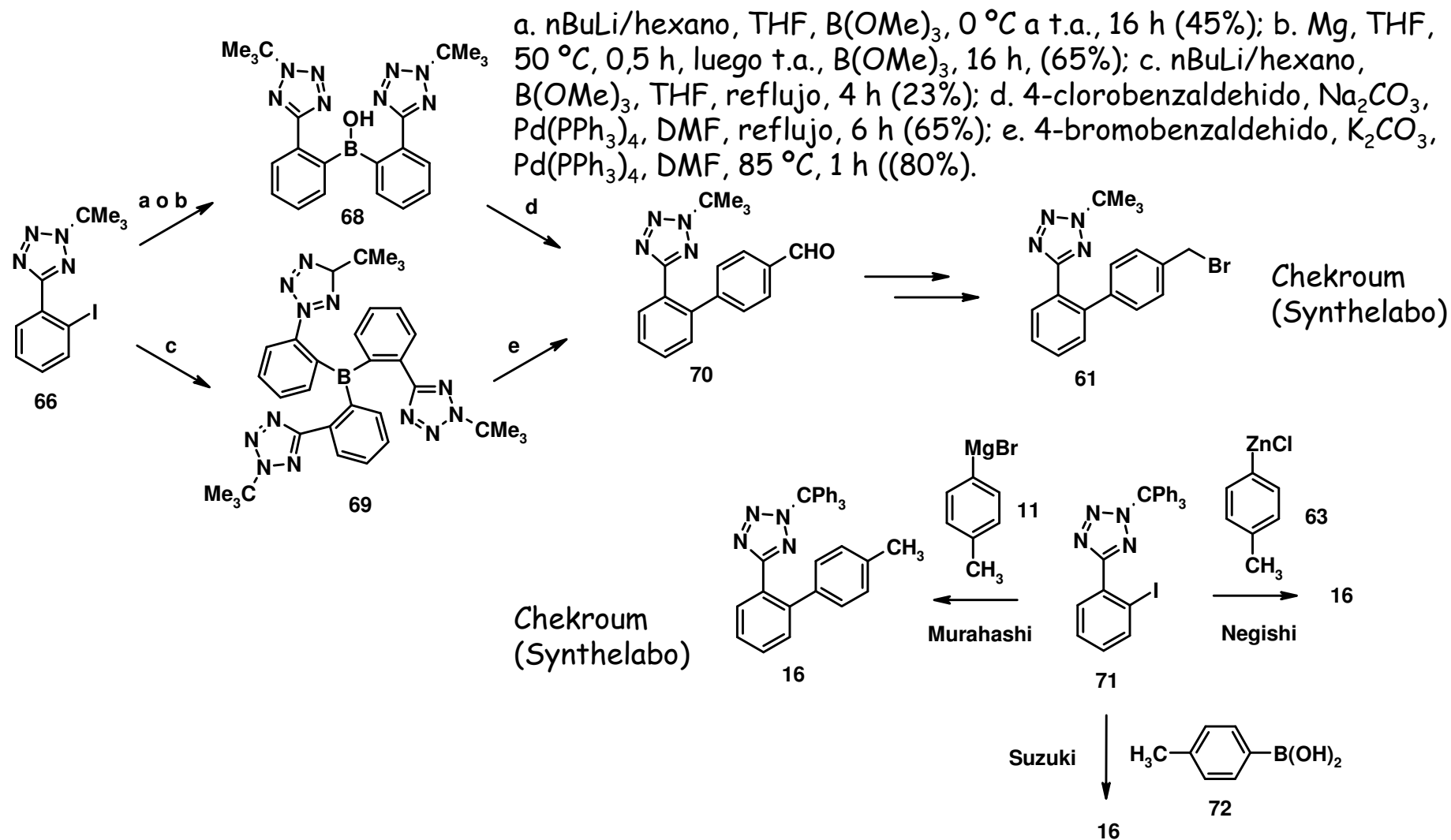
Alternativa a la reacción de Negishi



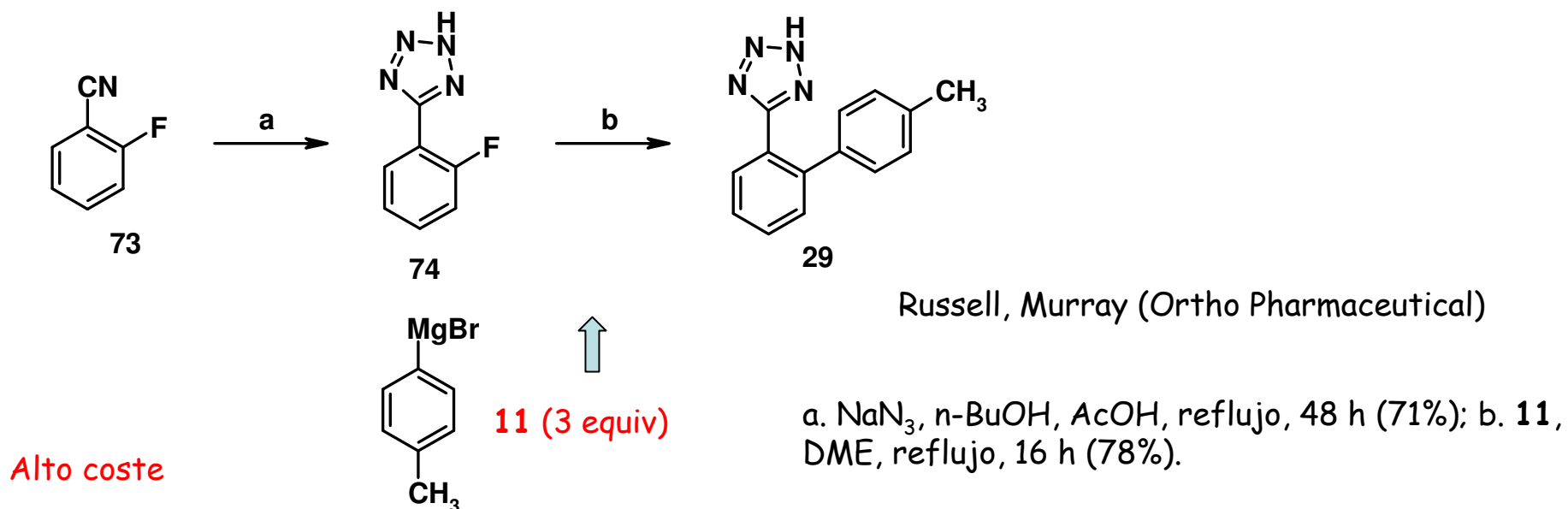
a. Acetilacetato de níquel (7% mol), $(i\text{-PrO})_3\text{P}$ (15% mol) (agente reductor Vitride), THF, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h (89%);
 b. $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5% mol), THF, reflujo, 72 h (82%);
 c. $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7% mol), PPh_3 (15% mol) (agente reductor Vitride), THF, reflujo, $55\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h (75%).

7 Miller, J. P.; Farrell, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6441.

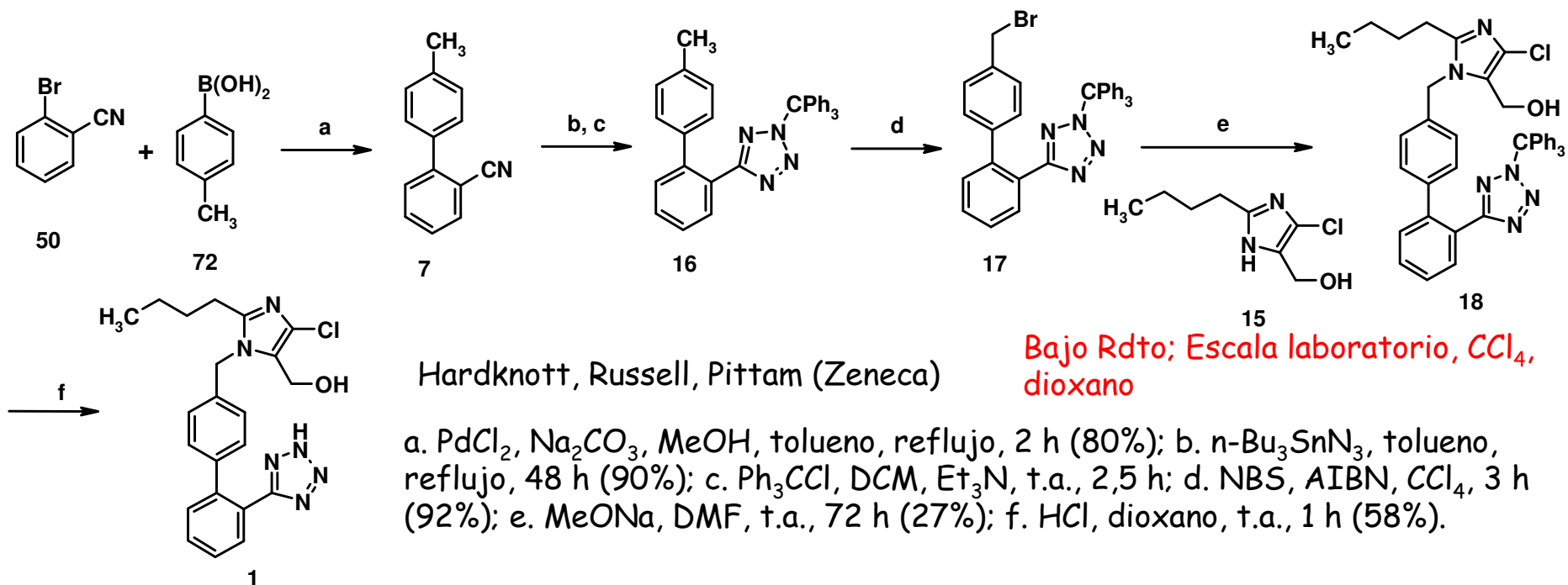
Synthelabo



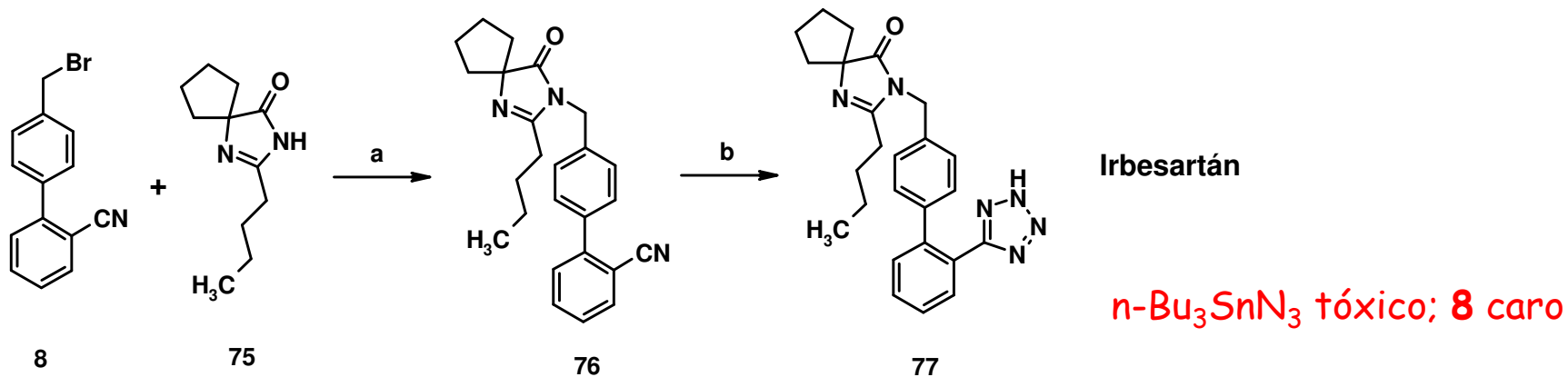
Ortho Pharmaceutical Corporation-R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute



Zeneca

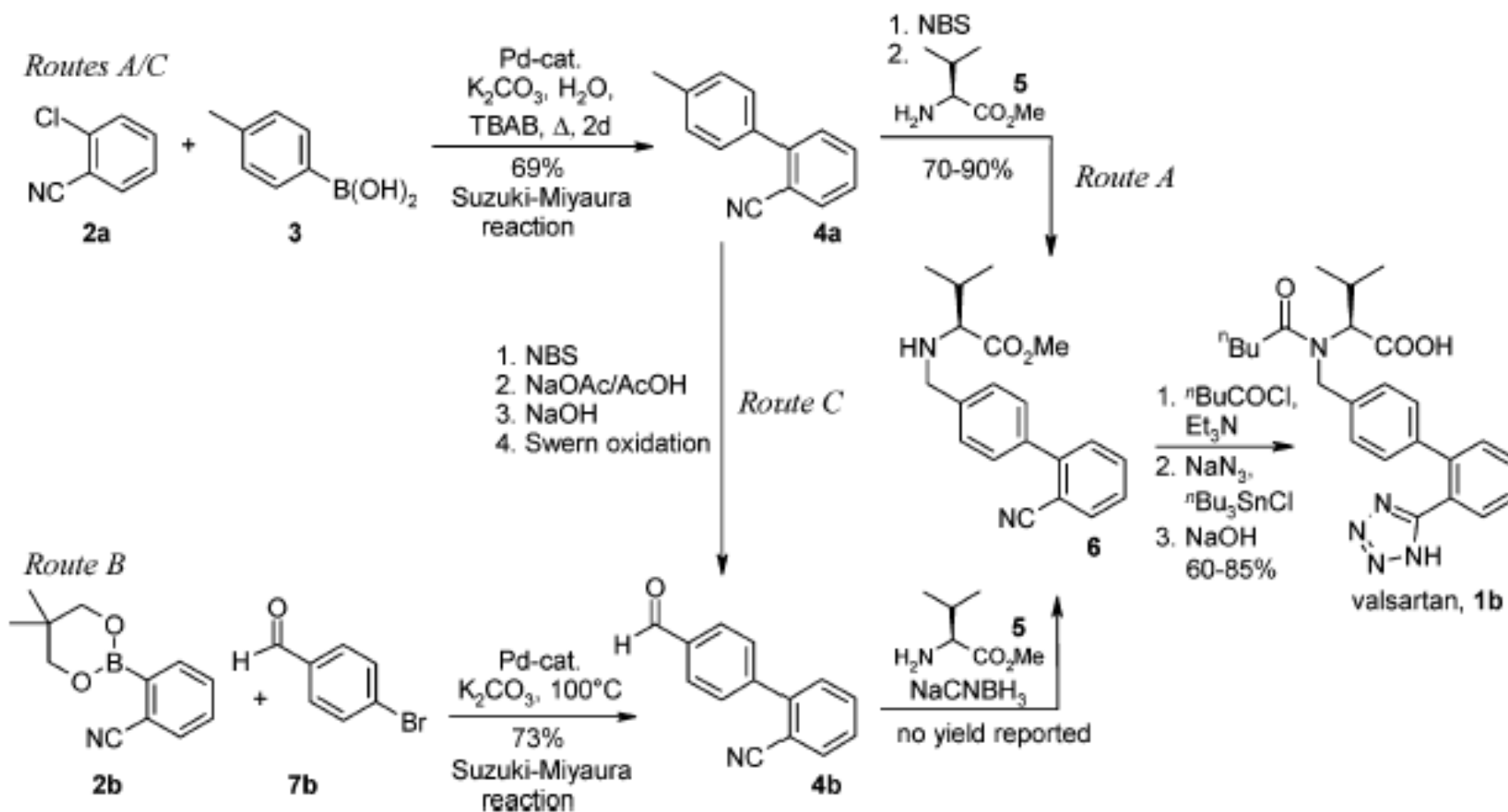


Sanofi/Bristol-Myers Squibb



a. NaH, DMF, **75**, t.a., 0,5 h, luego **8**, t.a., 1 h (87%); b. *n*-Bu₃SnN₃, xileno, reflujo, 88 h, luego recristalización de EtOH (68%).

Síntesis de Valsartán via acoplamiento Suzuki-Miyaura patentadas por Novartis

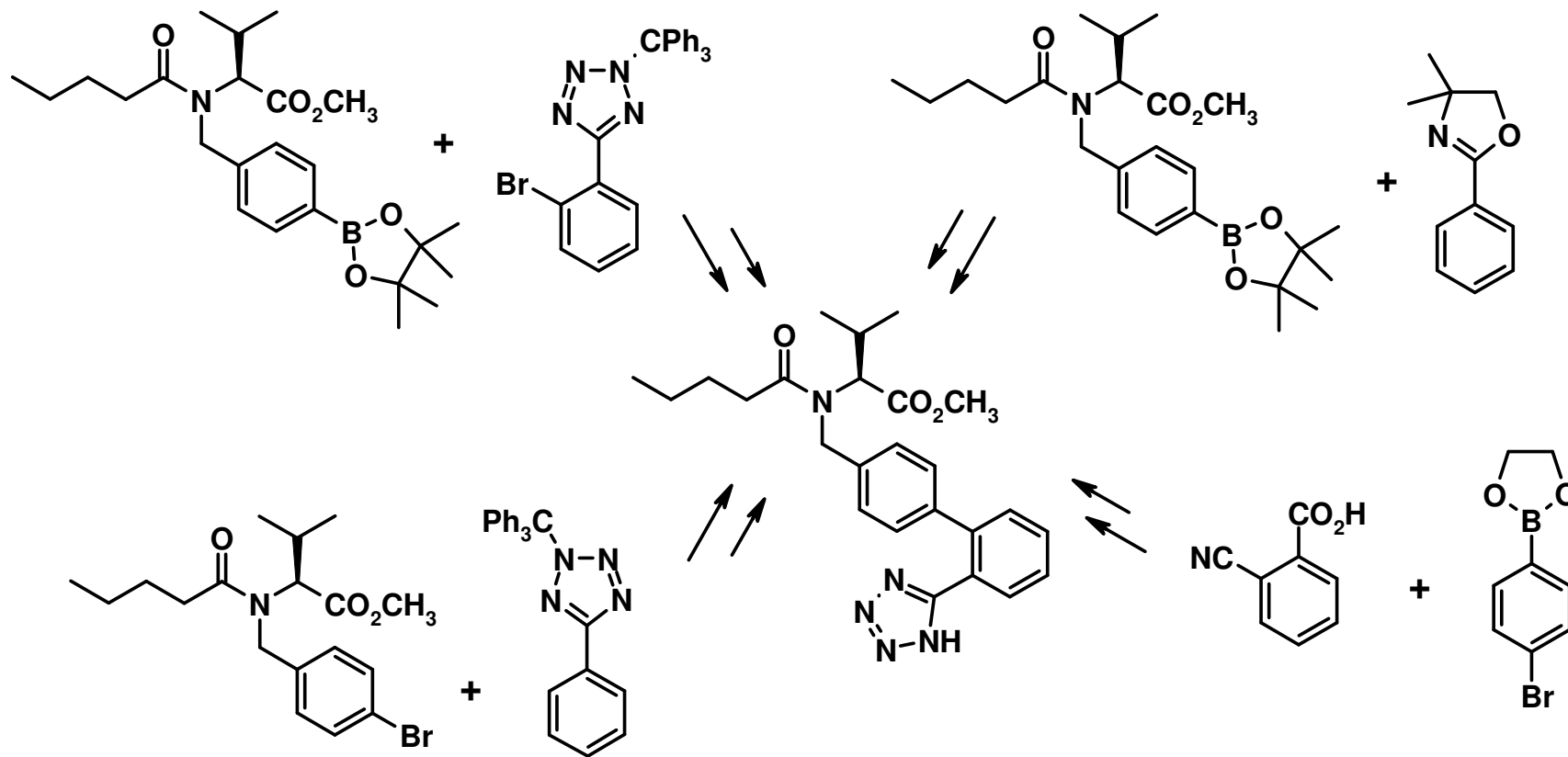


5. Síntesis de Valsartán

Síntesis de Losartán y análogos

Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tolueno, H_2O , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 10h, 80% (Li, *SYNLETT* 2006)

Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, H_2O , $110\text{ }^\circ\text{C}$, 6h 85% (Metha, *J. Chem. Res.* 2010)

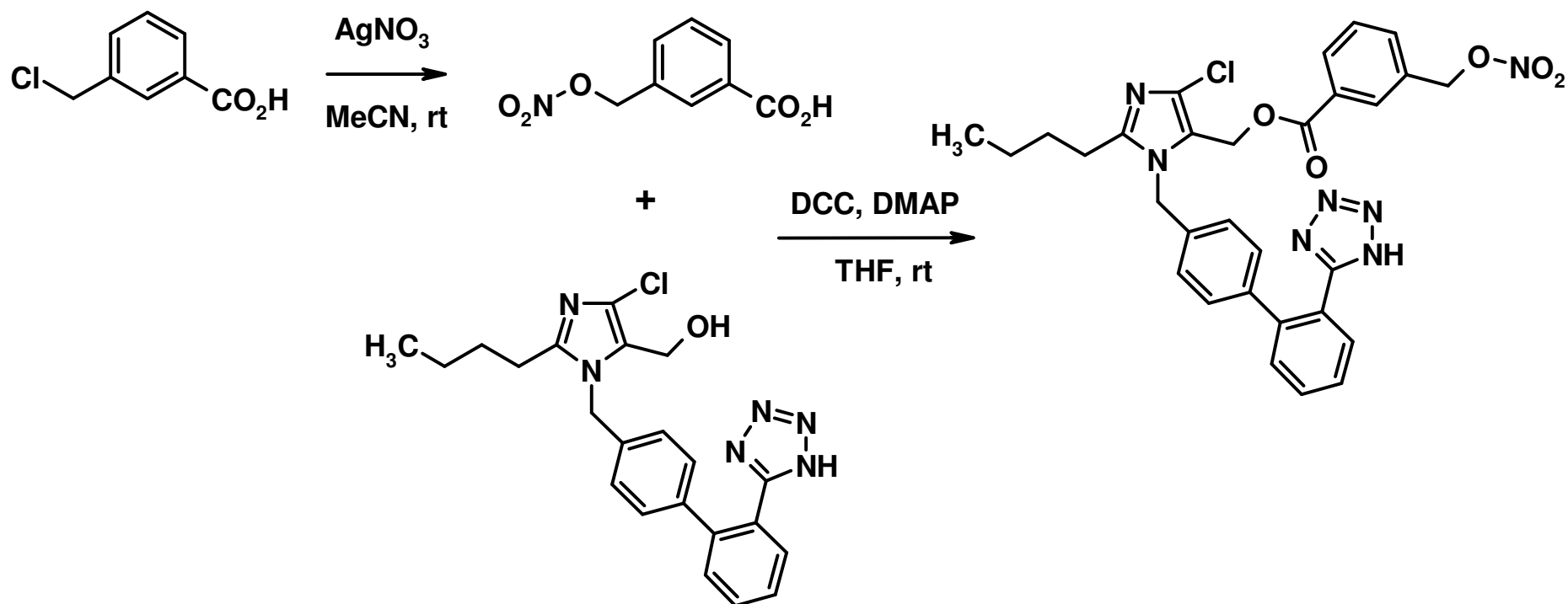


a) BuLi, $25\text{ }^\circ\text{C}$, THF; b) anhid ZnCl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$; c) Q-phos, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $75\text{ }^\circ\text{C}$ 2h, 80% (Metha, *Beilstein J. Org. Chem.* 2010)

Fenantrolina, NMP, quinolina, $170\text{ }^\circ\text{C}$, 24h, 78% (Goossen, *J. Org. Chem.* 2007)

V. Calderone *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2628-2639

New NO-Releasing Pharmacodynamic Hybrids of Losartan and Its Active Metabolite: Design, Synthesis, and Biopharmacological Properties



V. Calderone *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2628-2639

New NO-Releasing Pharmacodynamic Hybrids of Losartan and Its Active Metabolite: Design, Synthesis, and Biopharmacological Properties

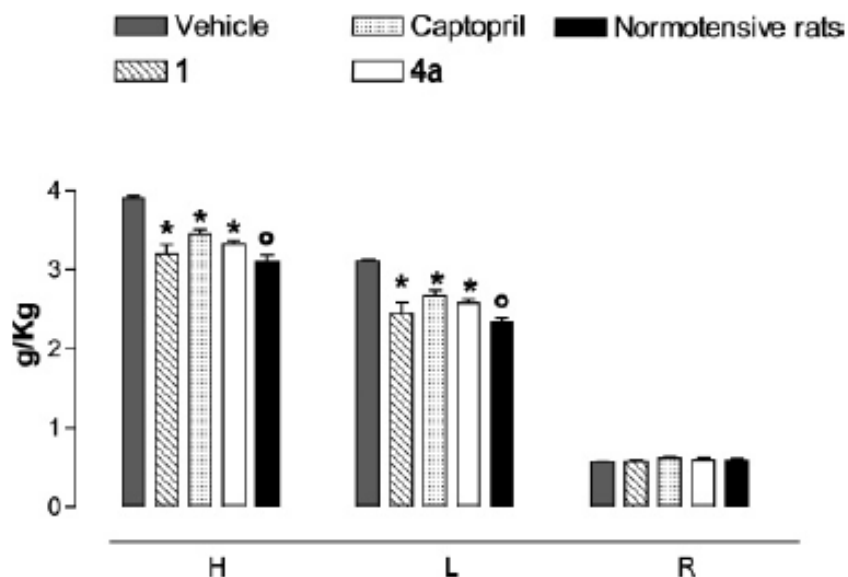


Figure 3. Histograms representing the ratios expressed in g/kg. H indicates the ratio value between the whole heart weight and the rat body weight. L indicates the ratio value between the left ventricle weight and the rat body weight. R indicates the ratio value between the right ventricle weight and the rat body weight. Vertical bars indicate the standard error. The asterisk (*) indicates significant statistical differences between a treated group and the corresponding vehicle group. The circle (o) indicates a significant statistical difference between the normotensive group and the vehicle group.

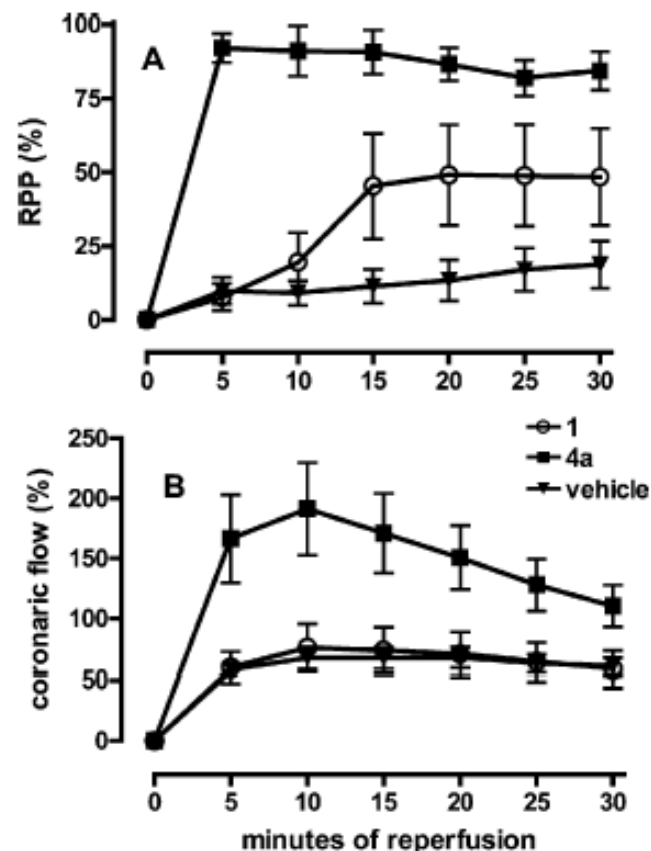


Figure 4. Parameters of RPP and CF, recorded during the 30 min postischemic period and expressed as a percent of the respective values observed in the preischemic period, on Langendorff perfused hearts from rats pretreated with vehicle, compound 1, or compound 4a. The vertical bars indicate the standard error.

V. Calderone J. Med. Chem. 2006, 49, 2628-2639

New NO-Releasing Pharmacodynamic Hybrids of Losartan and Its Active Metabolite: Design, Synthesis, and Biopharmacological Properties

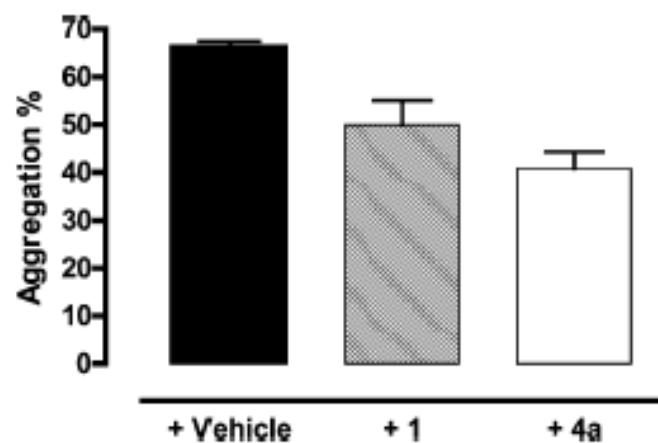


Figure 5. Histograms representing the aggregating effects induced by 5 μ M ADP on rat PRP, in the presence of the vehicle, **1**, or compound **4a**. The vertical bars indicate the standard error.

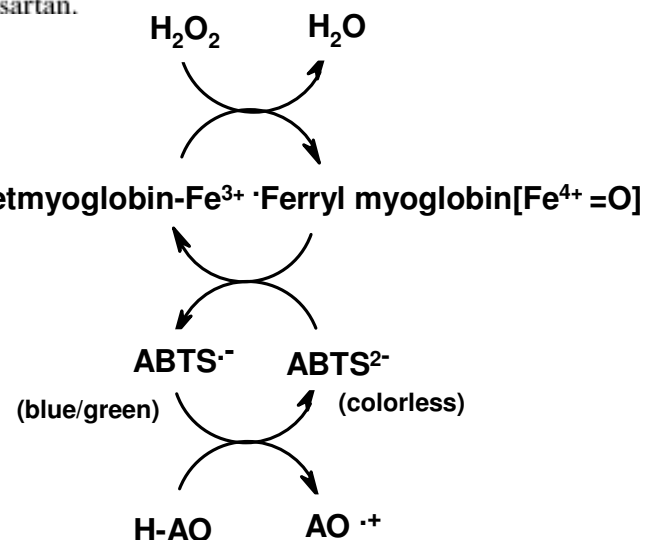
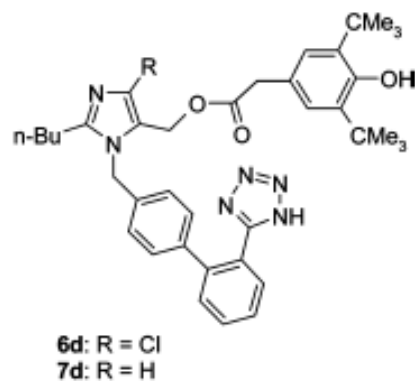
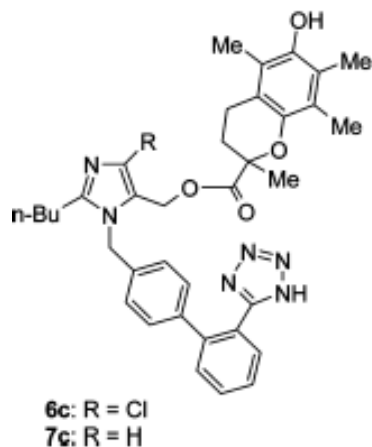
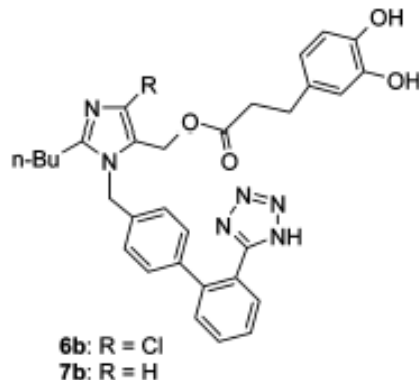
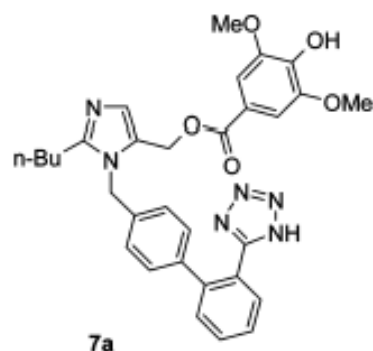
J. Álvarez-Builla y M. L. Díez-Marqués *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7220-7227

Losartan-Antioxidant Hybrids: Novel Molecules for the Prevention of Hypertension-Induced Cardiovascular Damage

Table 1. Antioxidant Ability and Angiotensin II Binding of Losartan Derivatives **6** and **7**^a

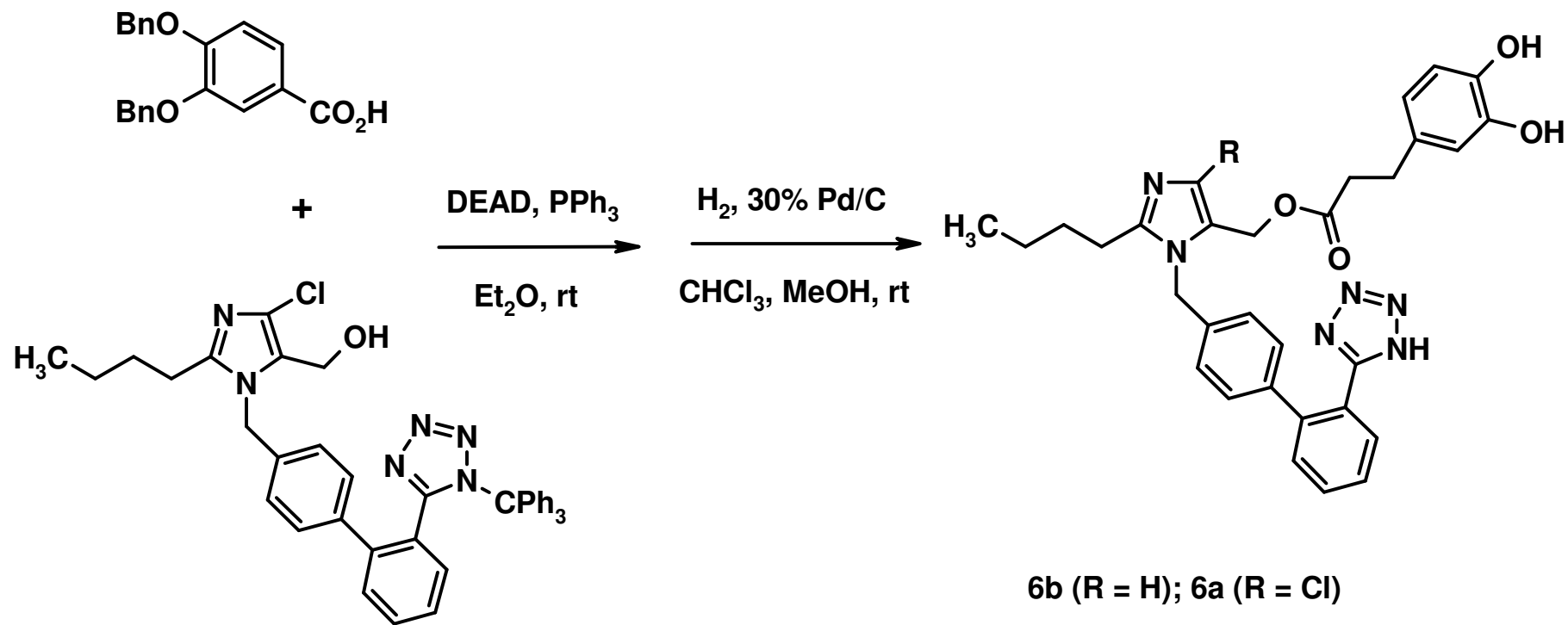
compound	antioxidant ability	Ang II binding
Losartan	0.04 ± 0.01	53 ± 8%
6b	0.31 ± 0.03 ^b	59 ± 7%
6c	0.25 ± 0.03 ^b	68 ± 7%
6d	0.16 ± 0.02 ^b	65 ± 10%
7a	0.31 ± 0.04 ^b	66 ± 9%
7b	0.31 ± 0.04 ^b	60 ± 6%
7c	0.27 ± 0.03 ^b	65 ± 11%
7d	0.24 ± 0.02 ^b	77 ± 11%

^a Antioxidant ability is expressed as antioxidant equivalent concentration, in mmol/L, per 1 mmol/L of product. Ang II binding is expressed as percentage of the binding of labeled angiotensin II (100%) in the presence of the same concentration of the products (1 μmol/L). Results are the mean ± SEM of 8 independent experiments. ^b *p* < 0.05 vs losartan.



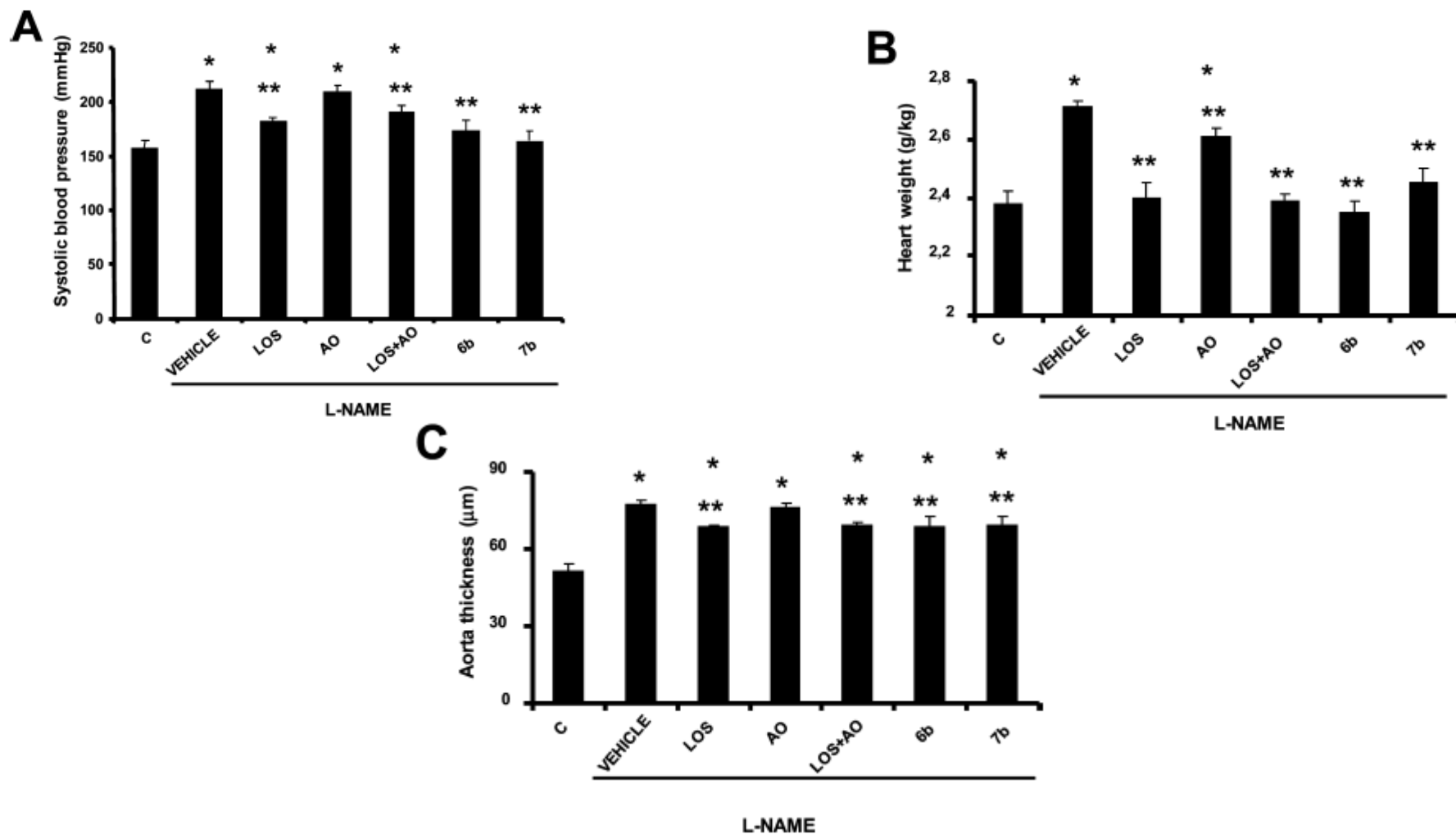
J. Álvarez-Builla y M. L. Díez-Marqués J. Med. Chem. 2009, 52, 7220-7227

Losartan-Antioxidant Hybrids: Novel Molecules for the Prevention of Hypertension-Induced Cardiovascular Damage



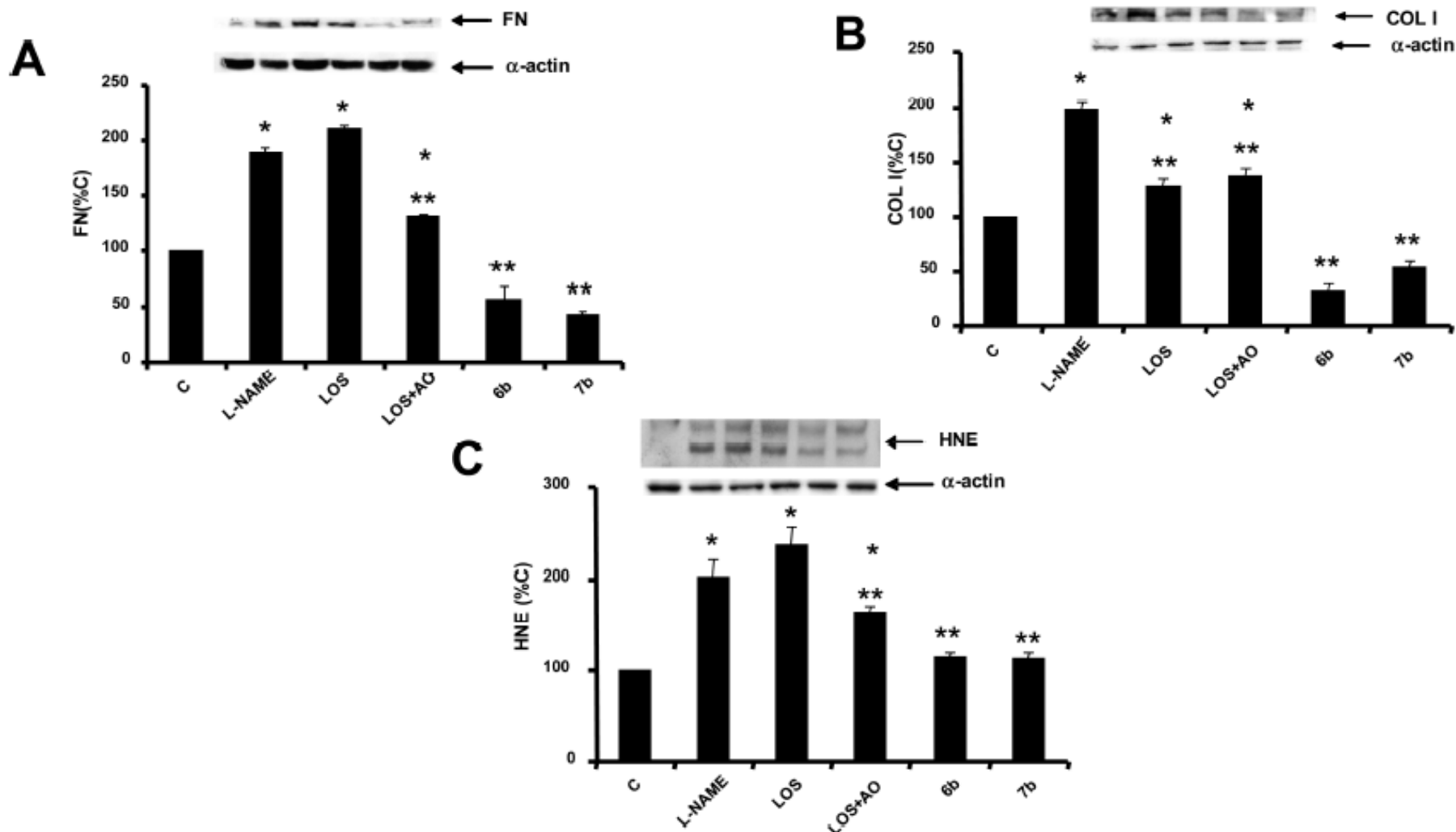
J. Álvarez-Builla y M. L. Díez-Marqués J. Med. Chem. 2009, 52, 7220-7227

Losartan-Antioxidant Hybrids: Novel Molecules for the Prevention of Hypertension-Induced Cardiovascular Damage



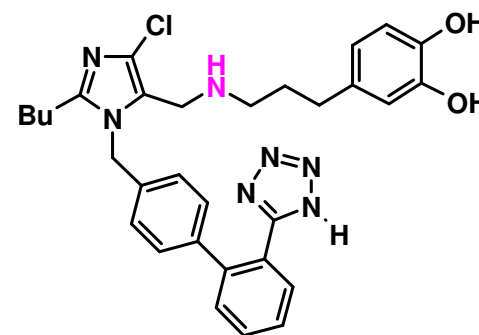
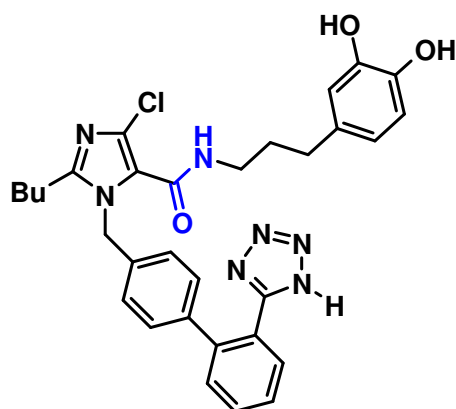
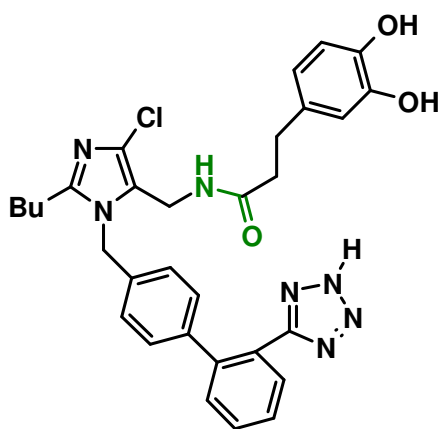
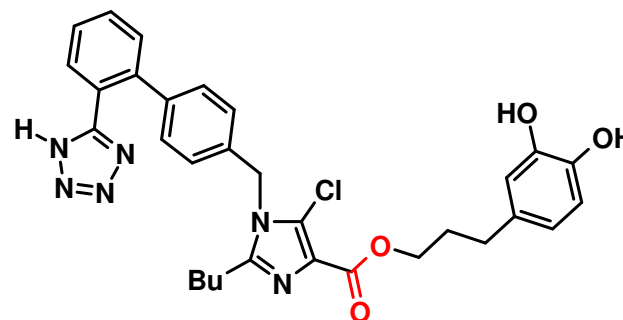
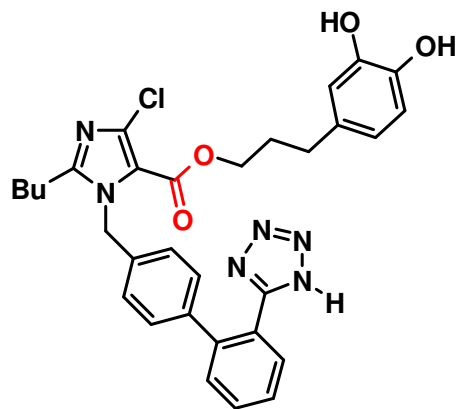
J. Álvarez-Builla y M. L. Díez-Marqués J. Med. Chem. 2009, 52, 7220-7227

Losartan-Antioxidant Hybrids: Novel Molecules for the Prevention of Hypertension-Induced Cardiovascular Damage



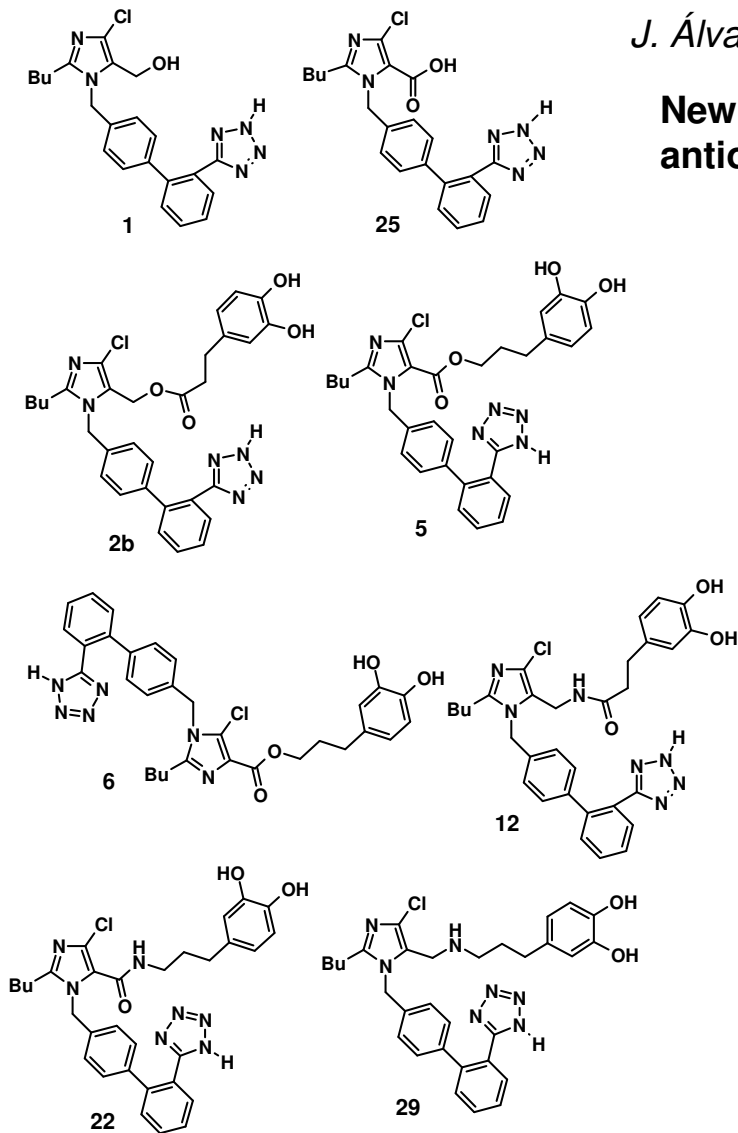
J. Álvarez-Builla y M. L. Díez-Marqués (unpublished results)

New Losartan-hydrocaffeic acid hybrids as antihypertensive-antioxidant dual drugs: ester, amide and amine linkers

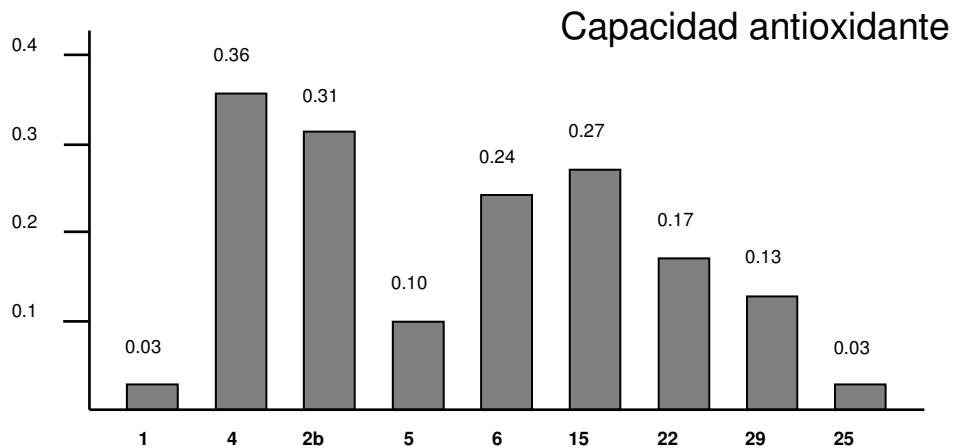


J. Álvarez-Builla y M. L. Díez-Marqués (unpublished results)

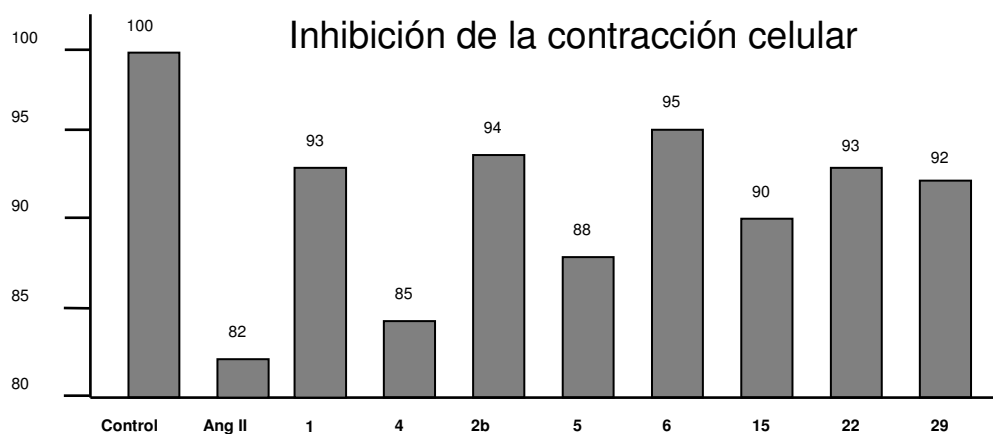
New Losartan-hydrocaffeic acid hybrids as antihypertensive-antioxidant dual drugs: ester, amide and amine linkers



mmol ABTS/L



% Control



1. La síntesis de Losartán representó un desafío para los investigadores de DuPont/Merck.
2. Ellos pusieron a punto nuevos métodos a escala industrial y bajo condiciones suaves para: a) la síntesis de tetrazoles estéricamente impedidos; b) orto-metalación del anillo aromático; c) Reacción tipo Suzuki.
3. El mejor proceso para la producción de Losartán es la síntesis convergente de la aproximación de Suzuki.
4. La única desventaja de este proceso es la formación de gas butano en la orto-metalación con n-BuLi en la síntesis del ácido borónico.

5. DuPont/Merck construyó una importante protección de patente.
6. Wyeth-Ayerst (American Home Products Corporation) superará la protección de la patente cambiando el grupo protector del tetrazol y utilizando la reacción de Negishi en la construcción del enlace bifenilo.
7. Se desarrollaron nuevos análogos con perfiles farmacológicos mejorados, como Valsartán, en los que se aplicaron las reacciones de Suzuki y Negishi
8. Se han desarrollado fármacos híbridos con efectos duales antihipertensivo-vasorrelajante y antihipertensivo-antioxidante que prometen ser una nueva estrategia en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.