



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 393**

51 Int. Cl.:
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05791492 .1**
96 Fecha de presentación : **23.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1781627**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Procedimiento de preparación de irbesartan y sus productos intermedios.**

30 Prioridad: **23.08.2004 US 603606 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72 Inventor/es: **Vlaar, Cornelis;**
Zhu, Jingyang y
Miranda, Edgar, I.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 393 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

SOLICITUDES RELACIONADAS

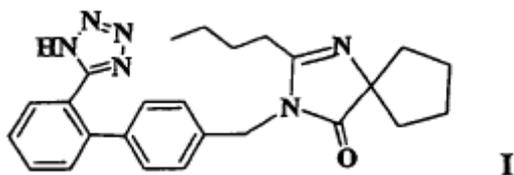
La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo el Título 35 § 119(e) de la solicitud provisional US No. 60/603.606, presentada el 23 de Agosto de 2004, cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria, por referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a procedimientos de preparación de irbesartán y sus productos intermedios. El irbesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II y es útil para el tratamiento de trastornos asociados con la angiotensina II.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El irbesartán es un potente antagonista de los receptores de la angiotensina II, de acción prolongada, que es especialmente útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión o fallo cardíaco. El irbesartán tiene la estructura siguiente:

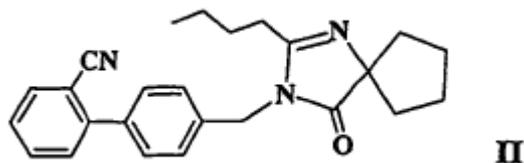


y es descrito por Bemhart et al., en la patente US No. 5.270.317, que se incorpora a la presente memoria, por referencia.

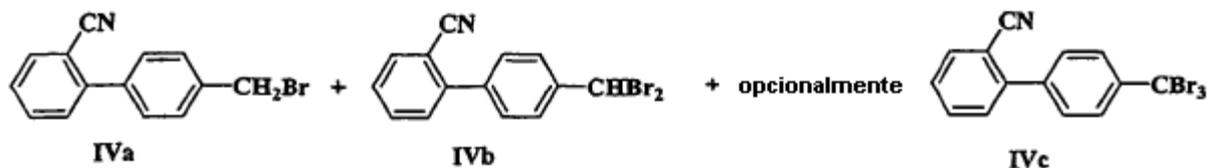
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a diversos procedimientos de preparación de irbesartán y sus productos intermedios, tal como se indica en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto útil en la síntesis de irbesartán, que tiene la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

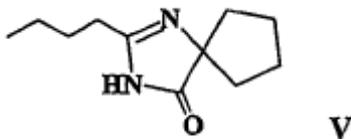


que comprende hacer reaccionar una mezcla de un compuesto de Fórmula IVa y un compuesto de Fórmula IVb, y opcionalmente un compuesto de Fórmula IVc,



con un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



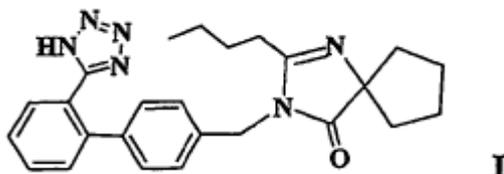
V

en presencia de una base y un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase; y opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula II a una sal farmacéuticamente aceptable.

10

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula I (irbesartán), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a partir del compuesto de Fórmula II.

15



I

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

ABREVIATURAS

20

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

MTBAC: cloruro de metil-n-tributil amonio

MTBE: éter metil terc-butílico

IPA: alcohol isopropílico

NBS: N-bromosuccinimida

25

DEFINICIONES

30

El término "alquilo" o "alq" se refiere a un radical alcano (hidrocarburo), de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos "alquilo" de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutil pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alcano (hidrocarburo), de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

35

El término "catalizador de transferencia de fase" se refiere a una pequeña cantidad de un agente químico que mejora la velocidad de una reacción entre especies químicas localizadas en fases diferentes (líquidos inmiscibles o sólido y líquido) extrayendo uno de los reactivos, más normalmente un anión, a través del interfaz a la otra fase de manera que la reacción puede continuar. Estos catalizadores incluyen sales de fosfonio y amonio cuaternario (por ejemplo, sales de tetraalquilamonio, en las que alquilo puede ser igual o diferente), o agentes que forman compuestos con cationes inorgánicos (por ejemplo, éteres corona y otros criptandos). El catión catalizador no se consume en la reacción, aunque sí ocurre un intercambio de aniones.

40

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que están también dentro del alcance de la presente invención. La referencia a los compuestos de las Fórmulas I a V, en la presente memoria, se entiende que incluye la referencia a sus sales, si no se indica lo contrario. El término "sal" o "sales", tal como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto contiene tanto una fracción básica, tal como, pero sin limitarse a, piridina o imidazol, como una fracción ácida, tal como, pero sin limitarse a, ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y las mismas están incluidas en el término "sal" o "sales", tal como se usa en la presente memoria. Son preferentes las sales

45

5 farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales son también útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación, que pueden ser empleadas durante la preparación. Las sales de los compuestos se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar esos compuestos con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidrato, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formar también sales con una diversidad de bases inorgánicas. Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otras.

20 También se contemplan en la presente memoria profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco", tal como se emplea en la presente memoria, indica un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos, para proporcionar compuestos de las Fórmulas I a V, o una sal y/o un solvato de los mismos. Los solvatos de los compuestos de las Fórmulas I a V incluyen, por ejemplo, hidratos.

25 Los compuestos de las Fórmulas I a V, y sus sales, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o éter imino). La totalidad de dichas formas tautoméricas están contempladas en la presente memoria como parte de la presente invención.

35 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes), incluyendo formas enantioméricas y formas diastereoméricas, están contemplados dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada), o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con el resto de estereoisómeros o con estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R, tal como se define en las Recomendaciones IUPAC 1974. Las formas racémicas pueden resolverse mediante procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo sin limitación, procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

45 Todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención están contemplados, bien mezclados o bien en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de la presente invención incluye los isómeros alquenos tanto cis (Z) como trans (E), así como los isómeros cis y trans de hidrocarburos cíclicos o anillos heterocíclicos.

50 A lo largo de la presente especificación, los grupos y sus sustituyentes pueden ser seleccionados para proporcionar fracciones y compuestos estables.

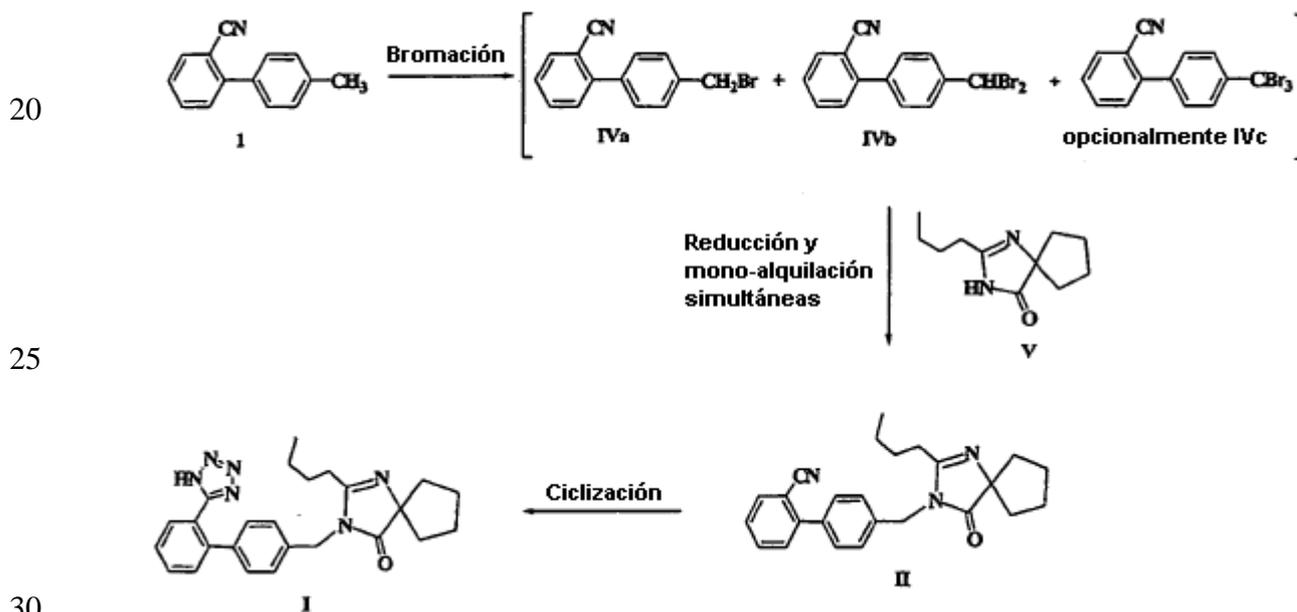
PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

55 Los procedimientos de preparación de los compuestos de Fórmula I y II se ilustran en los esquemas siguientes. Los solventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionados fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o son preparados fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

El compuesto de Fórmula I (irbesartán) puede ser preparado según el Esquema 1. El compuesto 1 pueden ser

5 bromado para proporcionar una mezcla de producto mono-bromado IVa y producto di-bromado IVb, usando un reactivo bromador, tal como un Br₂ o NBS, en un solvente orgánico, tal como CCl₄, CHCl₃ o CH₂Cl₂, y, opcionalmente, en presencia de luz UV o una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo. Un producto tri-bromado IVc puede ser generado también si se usa un mayor exceso de bromo. Br₂ puede ser generado *in situ* haciendo reaccionar NaBrO₃ o H₂O₂ con HBr en agua. La mezcla de los compuestos IVa y IVb, y opcionalmente IVc, puede ser mono-alquilada tras un tratamiento del compuesto V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en presencia de una base, tal como NaH, y en presencia de un reactivo reductor, tal como fosfito de dialquilo (es decir, fosfito de dietilo) para proporcionar el compuesto de Fórmula II. Cuando se usa una base acuosa, tal como KOH acuoso o NaOH acuoso, se usa también un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetraalquilamonio, además del reactivo reductor, tal como fosfito de dialquilo (es decir, fosfito de dietilo). Aquí, el agente reductor reduce selectivamente el compuesto di-bromado IVb (o el compuesto tri-bromado IVc) en compuesto mono-bromado IVa, mientras que el compuesto IVa es alquilado para proporcionar el producto de mono-alquilación deseado. Este procedimiento puede ser aplicado a una mezcla de compuestos IVa, IVb en cualquier relación, es decir, la relación entre IVa:IVb puede variar del 1 %:99 % al 99 %:1 %. Además, este procedimiento trabaja también en presencia de cualquier cantidad del compuesto IVc. Finalmente, el compuesto II puede hacerse reaccionar con un reactivo azida, tal como NaN₃, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

Esquema 1



Las características y las ventajas de la presente invención se muestran de manera más completa mediante los ejemplos siguientes, que se proporcionan con propósitos ilustrativos, y no deben considerarse como limitativos de la invención, en ningún sentido.

EJEMPLOS

35 Condición de la HPLC:

Columna: Alltima C18 (Alltech 88050) 15,0 cm de longitud x 4,6 mm de diámetro interior y 5 micrómetros de tamaño de partícula;

Temperatura de columna: 40 °C;

Solvente A: Solución tampón A 1,1 g de ácido heptanosulfónico en 1 litro de agua y ajustar el pH a 2,5;

40 Solvente B: Velocidad de flujo de Metanol: 1,2 mL/min;

Condición de gradiente de elución:

Tiempo %	A %	B %
0 min	50	50
35 min	15	85

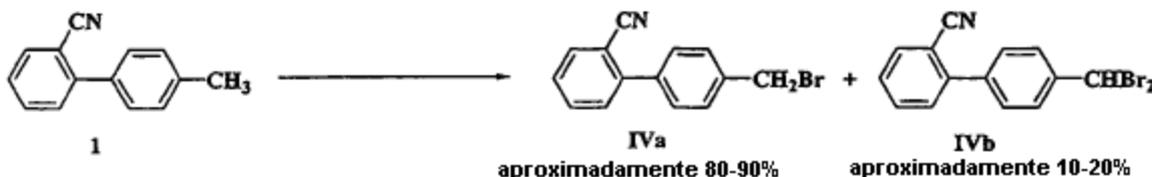
Detector: 240 nm;

Volumen de inyección: 10 µL.

La condición de HPLC anterior es usada en los ejemplos siguientes, si no se indica lo contrario.

Ejemplo 1

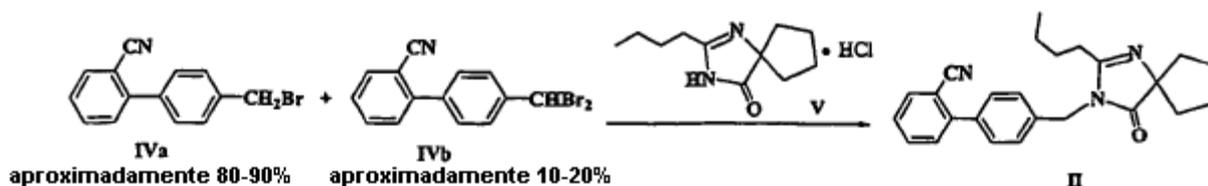
5 Preparación de los compuestos de Fórmula IVa y IVb:



15 Un matraz encamisado, de tres bocas, de 1000 mL fue cargado con 4'-metilbifenil-2-carbonitrilo (Compuesto 1, 100,0 g) y CH₂Cl₂ (500 mL) bajo nitrógeno. Se disolvió en agua (170 mL) bromato de sodio (NaBrO₃; 31,2 g) en un matraz Erlenmeyer de 500 mL, con agitador magnético. La solución de NaBrO₃ fue trasferida al matraz de 1000 mL y la mezcla de reacción fue enfriada a aproximadamente 5 °C o menos. Una solución HBr acuosa (48 %, 105,0 g) fue añadida al matraz de 1000 mL y la mezcla de reacción resultante fue reciclada a través de un reactor de lámpara de UV. La mezcla de reacción se mantuvo a 0-20 °C y el reciclaje continuó hasta que se consideró, mediante HPLC, que la reacción se había completado. Opcionalmente, pueden añadirse bromato de sodio y bromuro de hidrógeno adicionales. Las cantidades relativas del Compuesto 2 y el Compuesto 3 eran de aproximadamente 80-90 % y aproximadamente 10-20 %, respectivamente. Una solución de metabisulfato de sodio acuoso (2,0 g en 10 mL de agua) fue añadida a la mezcla de reacción. Se dejó que las fases se asentaran y la fase de cloruro de metileno fue lavada con agua y fue usada en la etapa siguiente, sin purificación adicional.

Ejemplo 2

25 Preparación del Compuesto II:



35 Un matraz de 3 bocas, de 1 L, fue cargado con el Compuesto V (134,0 g), MTBAC (5,0 g) y CH₂Cl₂ (170 mL) y fue enfriado a entre -5 y 5 °C. Una solución acuosa de KOH (182,6 g en 212 mL de agua) fue añadida lentamente al matraz de 1L y la temperatura de reacción se mantuvo a ≤ 5 °C. La solución de cloruro de metileno del Compuesto IVa y el Compuesto IVb del Ejemplo 1 fue añadida lentamente a la mezcla de reacción, mientras se mantenía la temperatura a 0-10 °C. Se añadió, gota a gota, fosfito de dietilo (39,66 g) a 0-10 °C. Se comprobó la mezcla de reacción para la terminación de la reacción de reducción, y se puede añadir fosfito de dietilo adicional.

La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (20-30 °C) y se agitó hasta que se consideró, mediante HPLC, que la reacción se había completado. Se añadió agua (150 mL) y las fases fueron separadas. La capa orgánica fue extraída con agua (230 mL) y fue filtrada hasta quedar cristalina.

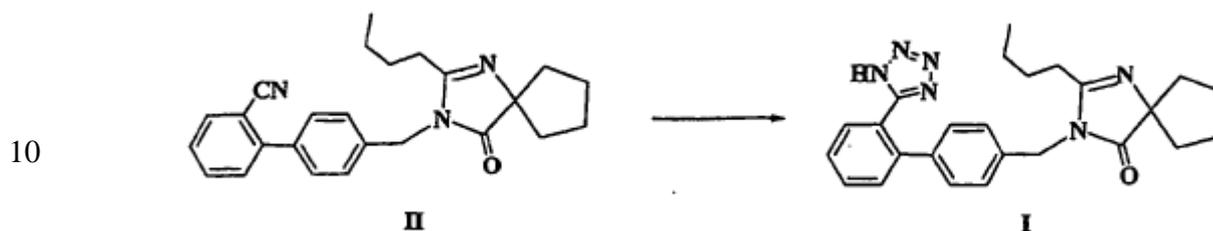
40 El cloruro de metileno (que contenía el Compuesto II crudo) fue destilado e intercambiado con aproximadamente 400 mL de éter metil terc-butílico (MTBE) (opcionalmente, aquí puede usarse el MTBE reciclado del lavado que se indica más adelante). Tras enfriar, ocurrió una cristalización (opcionalmente, se añadieron semillas) y tras enfriar adicionalmente por debajo de 25 °C, se aislaron cristales del Compuesto II, se lavaron con MTBE y se secaron en vacío a una temperatura inferior a 60 °C. Tiempo de retención HPLC: 18,126 min. Típicamente, el rendimiento era de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 88 %. Como alternativa, podría usarse IPA como solvente de cristalización y lavado.

45 Opcionalmente, el solvente (es decir, MTBE o IPA) usado para lavar los cristales del Compuesto II anterior puede ser reciclado y usado para cristalizar el Compuesto II crudo en el siguiente lote. Debido a que el solvente lavado

contiene Compuesto II así como impurezas, se encontró, sorpresivamente, que el solvente lavado puede ser recuperado y usado de nuevo en la cristalización del compuesto crudo de Fórmula II en el siguiente lote, sin sacrificar su pureza, mientras que se incrementa su rendimiento.

Ejemplo 3

5 Preparación del Compuesto I:



15 Un reactor fue cargado con el Compuesto II (1 kg), clorhidrato de trietilamina (0,713 kg), azida de sodio (0,337 kg) y N-metil pirrolidinona (2,07 kg) y la mezcla de reacción fue calentada a aproximadamente 122 °C bajo agitación. Después de la terminación de la reacción, según se determinó mediante HPLC, la mezcla de reacción fue enfriada a aproximadamente 45 °C, y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (35 %, 5,99 kg) y agua (3,0 kg), la mezcla de reacción fue agitada a una temperatura de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 °C, durante aproximadamente 0,5 horas. La fase acuosa fue descartada y la fase orgánica fue tratada con tolueno (1,73 kg) y agua (5,0 kg), y fue agitada durante aproximadamente 0,5 horas, a entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 °C. La fase de tolueno fue descartada y la fase acuosa fue lavada con acetato de etilo (1,8 kg) y fue tratada con HCl acuoso hasta que el pH fue ajustado a aproximadamente 4,8 – aproximadamente 5,2. Ocurrió una precipitación y la suspensión acuosa fue agitada durante aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 20 – aproximadamente 25 °C. La precipitación fue recogida y fue lavada tres veces con agua (1,0 kg x 3). El producto crudo húmedo fue recristalizado usando una mezcla de iso-propanol (0,393 kg) y agua (4,5 kg). Tiempo de retención HPLC: 11,725 min. El rendimiento del Compuesto I fue de aproximadamente el 87 %.

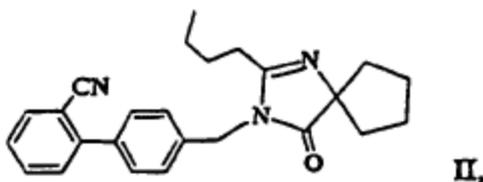
20

25

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

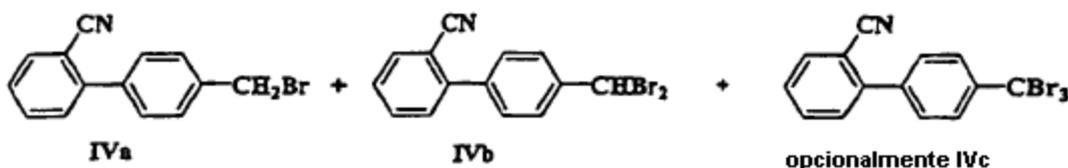
5



10

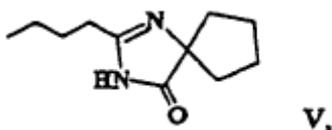
que comprende hacer reaccionar una mezcla de un compuesto de Fórmula IVa y un compuesto de Fórmula IVb, y opcionalmente un compuesto de Fórmula IVc,

15



con un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20



25

en presencia de una base y un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, y además, opcionalmente, convertir el compuesto de Fórmula II en un sal farmacéuticamente aceptable.

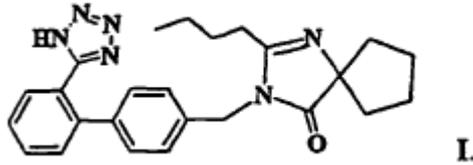
30

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor es fosfito de dialquilo.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula V es la sal de HCl.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos una base acuosa es usada en presencia de dicho catalizador de transferencia de fase.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha base acuosa es KOH acuoso, NaOH acuoso o LiOH acuoso, dicho catalizador de transferencia de fase es cloruro de tetra-alquilamonio, dicho agente reductor es fosfito de dialquilo, y dicha sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula V es la sal de HCl.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho cloruro de tetra-alquilamonio es cloruro de metil-tri-n-butil amonio y dicho fosfito de dialquilo es fosfito de dietilo.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de Fórmula II es cristalizado a partir de al menos un solvente seleccionado de entre éter metil terc-butílico e isopropanol.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, que comprende además lavar el compuesto de Fórmula II con al menos un solvente seleccionado de entre éter metil terc-butílico e isopropanol, y reciclar el solvente lavado para cristalizar el compuesto de Fórmula II, tal como se indica en la reivindicación 7.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además convertir el

40

compuesto de Fórmula II en un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que la conversión se consigue haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula II con azida de sodio.

10

11. E procedimiento según la reivindicación 7 ú 8, en el que dicho solvente es éter metil terc-butílico.

12. El procedimiento según la reivindicación 7 ú 8, en el que dicho solvente es iso-propanol.