



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 819**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792689 .9**  
96 Fecha de presentación : **03.08.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1919469**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un antagonista del receptor de la angiotensina II.**

30 Prioridad: **04.08.2005 EP 05381040**  
**04.08.2005 US 705827 P**

73 Titular/es: **FARMAPROJECTS, S.A.**  
**c/ Santa Eulàlia, 240-242**  
**08902 L'Hospitalet de Llobregat, ES**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.06.2011**

72 Inventor/es: **Bessa Belmunt, Jordi**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.06.2011**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 360 819 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).

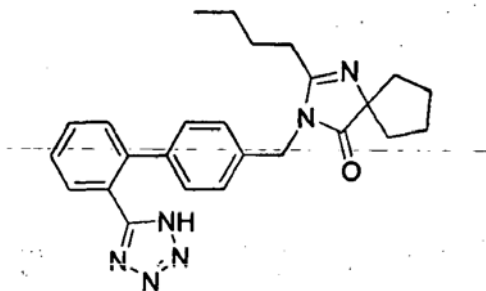
## DESCRIPCIÓN

## CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un antagonista del receptor de la angiotensina II, en particular irbesartan, y a formas protegidas para la preparación del mismo. También se refiere a nuevos intermedios que son útiles en la preparación de antagonistas del receptor de la angiotensina II.

## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

[0002] El irbesartan es un antagonista del receptor de la angiotensina II de fórmula:



10 [0003] La angiotensina II es una hormona peptídica que es un potente vasopresor. Es el producto biológicamente activo del sistema renina-angiotensina. La renina actúa sobre el angiotensinógeno plasmático para producir angiotensina I, que es convertida en angiotensina II por la acción de la enzima convertora de la angiotensina I.

[0004] El irbesartan inhibe la acción de la angiotensina II sobre sus receptores, y por lo tanto evita el incremento en la presión sanguínea producido por la interacción hormona-receptor. Es por lo tanto útil en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

15 [0005] En la bibliografía se han descrito varias rutas sintéticas para la preparación del irbesartan. La mayoría de las rutas comprende la reacción de un compuesto de bromometilbifenilo o un aminometilbifenilo con 2-butyl-1,3-diazaespiro[4,4]non-1-en-4-ona (por ejemplo, los documentos EP454511, WO2005051943, WO9906398, WO2004007482). La última etapa de los procedimientos descritos en dichas primeras tres solicitudes de patente se corresponden con la formación del anillo de tetrazol a partir de un grupo ciano empleando un derivado azida.

20 [0006] También se han descrito procedimientos para preparar irbesartan en los que la última etapa se corresponde con la formación de la fracción de bifenilo. Por lo tanto, el documento WO2004065383A2 describe un procedimiento para preparar irbesartan mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki que comprende la reacción de un compuesto bromobencil espiro con un derivado del ácido 2-(tetrazol-5-il)fenilborónico en presencia de un catalizador de paladio y trifenilfosfina en 1,2-dimetoxietano (DME) y tetrahidrofurano.

25 [0007] El documento WO2004072064A1 desvela diferentes rutas para la síntesis de irbesartan, en las que la última etapa es la formación del ciclo de espiro, seguido por una desprotección. Se describe la formación del espirociclo:

- mediante la reacción de 1-pentanamidociclopentanocarboxamida con 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-tritol-1H-tetrazol,
- mediante la reacción de un compuesto amino con un intermedio imidato, en una atmósfera inerte en tolueno seco,
- mediante la reacción de un derivado de valeramida en presencia de cloruro de oxalilo y 2,6-lutidina con una amina en argón.

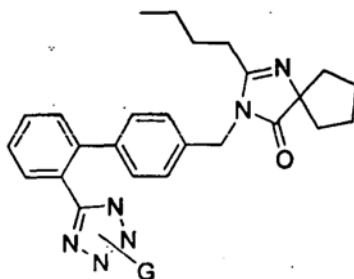
## RESUMEN DE LA INVENCION

35 [0008] El problema a resolver por la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo eficiente para preparar irbesartan.

40 [0009] La solución se basa en el hecho de que los presentes inventores han identificado un procedimiento simplificado para preparar irbesartan. Dicho procedimiento comprende la reacción entre una oxazolona y una amina primaria, en particular, entre el compuesto espiro 2-butyl-3-oxa-1-azaespiro[4.4]non-1-en-4-ona y un intermedio de aminometilbifenilo. Dicho compuesto espiro sólo se ha encontrado descrito en un artículo de 1966 (cotéjese Winters, G. y col., Farmaco, Edizione Scientifica (1966), 21 (9), 624-30). Sorprendentemente, se ha encontrado que su uso para la elaboración de

irbesartan, según el procedimiento de la invención, es ventajoso. Véanse los ejemplos de trabajo 1-7 del presente documento para una descripción adicional.

**[0010]** Consecuentemente, un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



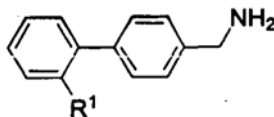
(I)

5

en el que:

G es H o un grupo protector de tetrazol,

que comprende la reacción entre un intermedio de fórmula (II) o una sal de adición de ácido del mismo



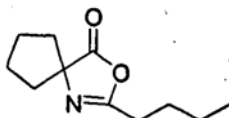
(II)

10

en el que:

R<sup>1</sup> es un grupo tetrazolilo o un intermedio o forma protegida que pueda ser transformada en un grupo tetrazolilo

y un intermedio de fórmula (III)



(III)

15

en un sistema disolvente apropiado y a continuación, cuando sea necesario transformar dicho intermedio o formas protegidas de R<sup>1</sup> en un grupo tetrazolilo, y si se desea, convertir dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0011]** El procedimiento de la presente invención presenta varias ventajas que son importantes para la elaboración de irbesartan a escala industrial. Es un procedimiento simplificado que rinde irbesartan en una etapa a partir de intermedios fáciles de obtener a partir de productos comerciales. La reacción es selectiva para la amina primaria, y no presenta interacción con el grupo NH del anillo de tetrazol. Por lo tanto, ventajosamente, la reacción procede con altos rendimientos incluso si no se emplean grupos protectores (por ejemplo, el grupo tritilo para proteger el anillo de tetrazol).

**[0012]** Ventajosamente, cuando el procedimiento se lleva a cabo sin grupos protectores, se evitan etapas adicionales de protección y desprotección, y también la necesidad de hinchar la masa, que tiene que ser subsiguientemente deshinchada. Esta economía atómica es una ventaja importante para un procedimiento de elaboración a escala industrial.

**[0013]** Una ventaja adicional del procedimiento es que el irbesartan puede obtenerse a partir de productos comerciales sin la necesidad de manipular reactivos explosivos y altamente tóxicos, tales como derivados de azida.

Definiciones

- [0014]** Sales de adición de ácido de compuestos de fórmula (II) o de fórmula (V) se refieren a sales de amino formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos orgánicos, entre otros.
- 5 **[0015]** Por una forma intermedia que puede transformarse en un grupo tetrazolilo se entiende en este documento un grupo tal como un grupo ciano, que puede ser transformado en un grupo tetrazolilo mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.
- [0016]** Por una forma protegida que puede transformarse en un grupo tetrazolilo se entiende en la presente invención un anillo de tetrazol protegido con un grupo protector de tetrazol.
- 10 **[0017]** Por grupo saliente X, se entiende en la presente invención, un grupo desprendible en las condiciones de reacción (por ejemplo, X es un buen grupo saliente en las condiciones de un acoplamiento de Suzuki, L es un buen grupo saliente que puede ser desplazado con una amina terciaria). Por lo tanto, el grupo saliente comprende un átomo de Cl, Br, I, un grupo metansulfonilo, toluensulfonilo, bencensulfonilo o trifluorometansulfonilo. Preferentemente X es un átomo de Cl, Br, I, o un grupo trifluorometansulfonilo.
- 15 **[0018]** Por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado se entiende en la presente invención un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene hasta 6 átomos de carbono. Por lo tanto comprende, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-etilpropilo, n-hexilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1-etilo-2-metilpropilo y 1-metil-2-etilpropilo.
- 20 **[0019]** Por un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se entiende en la presente invención un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene hasta 4 átomos de carbono. Por lo tanto comprende, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.
- [0020]** Por una fracción (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina se entiende en este documento una (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina en la que el átomo de N de dicha fracción amina puede formar parte de un grupo heterocíclico.
- 25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE REALIZACIÓN PARTICULARES
- [0021]** Según se describió anteriormente, en el procedimiento según el primer aspecto de la invención, el intermedio de fórmula (III) puede reaccionar con un intermedio de fórmula (II) o una sal de adición de ácido del mismo. Preferentemente, el intermedio de fórmula (III) se hace reaccionar con el intermedio de fórmula (II), o su clorhidrato.
- 30 **[0022]** Las mejores condiciones para llevar a cabo el procedimiento varían según los parámetros considerados por la persona experta en la materia, tales como los disolventes, la temperatura y similares. Dichas condiciones de reacción puede determinarlas fácilmente la persona experta en la materia mediante pruebas rutinarias, y con las enseñanzas de los ejemplos incluidos en este documento.
- [0023]** La reacción puede llevarse a cabo en diferentes sistemas disolventes. Preferentemente, el sistema disolvente es un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. El disolvente orgánico puede elegirse de entre hidrocarburos alifáticos o aromáticos (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) tales como tolueno, xileno; éteres alifáticos tales como dimetoxietano, dietoximetano, diglima, dioxano y tetrahidrofurano, y alcoholes alifáticos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) tales como alcohol metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, *terc*-butílico, pentílico, isopentílico y *terc*-pentílico; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, o un disolvente polar aprótico. Preferentemente, el sistema disolvente comprende un disolvente polar aprótico, dado que, especialmente cuando R<sup>1</sup> es H, la reacción procede más rápido que cuando se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar aprótico. Los disolventes polares apróticos que pueden ser adecuados para la reacción incluyen: amidas N-dialquiladas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), 1-metilpirrolidona (NMP), N,N-dimetilacetamida (DMA), dioxano y dimetilsulfóxido (DMSO). En una forma de realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de DMF o NMP.
- 35 **[0024]** La reacción entre el intermedio de fórmula (II) o una sal de adición de ácido del mismo y el intermedio de fórmula (III) se lleva a cabo preferentemente en un medio neutro o en presencia de un catalizador ácido. Por medio neutro se entiende en este documento un medio sin la presencia de ningún agente ácido o básico. En una forma de realización preferida, se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido, dado que, ventajosamente, generalmente conduce a mayores rendimientos. Algunos catalizadores ácidos adecuados incluyen: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido bórico; ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, p-toluensulfonato de piridinio, etc; y ácidos de Lewis tales como tricloruro de aluminio, trifluoruro de boro, dicloruro de cinc, tetracloruro de estaño, etc. En una forma de realización más preferida, el catalizador ácido se selecciona del grupo consistente en ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido clorhídrico.
- 40
- 45
- 50

**[0025]** En una forma de realización preferida, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 100°C y 180°C.

**[0026]** Cuando el R<sup>1</sup> del intermedio de fórmula (II) es una forma intermedia que puede transformarse en un grupo tetrazolilo, el procedimiento comprende adicionalmente la conversión de dicha forma intermedia en un grupo tetrazolilo. En una forma de realización, dicha forma intermedia es un grupo ciano. Pero pueden usarse otras formas intermedias que puedan ser transformadas en un grupo tetrazolilo, tales como un grupo hidracinoiminometilo. Estas formas intermedias pueden ser convertidas en el tetrazol mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando es un grupo ciano, puede ser transformado mediante diversos procedimientos usando ácido hidrazoico (por ejemplo, calentando azida sódica y cloruro amónico según se describe en J. P. Hurwitz y A. J. Tomson, J. Org. Chem., (1961), 26, 3392). Preferentemente el tetrazol se prepara mediante la cicloadición 1,3-bipolar de azidas de trialkilestano o triarilestano al nitrilo, según se describe, por ejemplo, en los documentos EP475898 o WO9906398.

**[0027]** Cuando el R<sup>1</sup> del intermedio de fórmula (II) es una forma protegida que puede ser transformada en un grupo tetrazolilo, y G es H, el procedimiento comprende una etapa adicional en la que el grupo protector es escindido del anillo de tetrazol. El grupo protector del anillo de tetrazol puede eliminarse mediante procedimientos conocidos en la materia (cotéjese Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, (1999)). Por ejemplo, cuando se usa el grupo tritilo como grupo protector del anillo de tetrazol, puede ser desprotegido en condiciones ácidas o básicas. Preferentemente, la desprotección se lleva a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo, HCl en un disolvente adecuado tal como metanol o una mezcla de dioxano/agua.

**[0028]** Preferentemente, el procedimiento según el primer aspecto de la invención se lleva a cabo sin el uso de grupos protectores. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, G es H y R<sup>1</sup> es tetrazol.

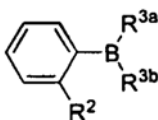
**[0029]** El compuesto de fórmula (I) obtenido mediante el procedimiento según el primer aspecto de la invención, puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

**[0030]** El intermedio de fórmula (III) puede prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía (cotéjese Winters, G. y col., Farmaco, Edizione Scientifica (1966), 21 (9), 624-30). El procedimiento descrito en este documento comprende un procedimiento en dos etapas que parte de cicloleucina, que rinde el producto con un bajo rendimiento. Los presentes inventores han encontrado un procedimiento nuevo y simplificado que rinde el intermedio de fórmula (III) en una etapa con altos rendimientos. Por lo tanto, una forma de realización de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un intermedio de fórmula (III) en el que se prepara mediante la reacción entre cicloleucina y cloruro de valeroilo. La reacción se lleva a cabo en un sistema disolvente apropiado, preferentemente en disolventes apróticos tales como tolueno o tetrahidrofurano (THF), y en presencia de una base capaz de capturar el ácido clorhídrico liberado durante la reacción, tal como trialkilaminas, bases de Hünig o bases inorgánicas tales como carbonatos o hidróxidos, preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina. Puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 20 y 150°C, preferentemente entre 50 y 110°C.

**[0031]** En una forma de realización preferida del primer aspecto de la invención, el intermedio de fórmula (III) se prepara según la forma de realización de la invención mencionada anteriormente.

**[0032]** El intermedio de fórmula (II) puede prepararse mediante varios procedimientos descritos en la bibliografía, tales como los descritos en los documentos WO9906398, WO9308169, WO9316049, EP540356 y EP542554.

**[0033]** Los presentes inventores también han identificado un nuevo procedimiento para la preparación del intermedio de fórmula (II) mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki. Por lo tanto, según se describió anteriormente, puede prepararse un intermedio de fórmula (II) mediante reacción entre un intermedio de fórmula (IV)



(IV)

en el que:

**[0034]** R<sup>2</sup> es un grupo tetrazolilo o un intermedio o forma protegida que pueda ser transformada en un grupo tetrazolilo,

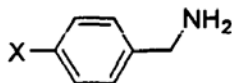
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en: Cl, Br, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, o alternativamente,

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> pueden tomarse junto con el átomo B para formar una estructura cíclica elegida de entre una de las siguientes



en la que A es  $(\text{CH}_2)_n$  y n es un número entero entre 2 y 4,

y un intermedio de fórmula (V) o una sal de adición de ácido del mismo



(V)

5 en el que:

X es un grupo saliente,

en presencia de una base, un catalizador metálico y un sistema disolvente apropiado, y transformando opcionalmente dicho intermedio o forma protegida de  $\text{R}^2$  en un grupo tetrazolilo, y si se desea, convertir el compuesto de fórmula (II) en una sal de adición de ácido del mismo.

10 **[0034]** En una forma de realización preferida del primer aspecto de la invención, el intermedio de fórmula (II) se prepara según la forma de realización de la invención mencionada anteriormente.

**[0035]** Para la reacción pueden ser apropiados diferentes sistemas disolventes. Preferentemente, el sistema disolvente se selecciona de entre agua, un disolvente orgánico, y mezclas de agua y uno más disolventes orgánicos. Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre alcoholes  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , DMF, DME, THF, y sus mezclas con agua. En

15

**[0036]** En el procedimiento puede usarse una variedad de bases. Las bases adecuadas pueden elegirse de entre bases orgánicas o inorgánicas. Preferentemente, la base se selecciona de entre hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. Más preferentemente, la base se selecciona de entre hidróxido sódico e hidróxido potásico.

20

**[0037]** Los catalizadores metálicos adecuados incluyen catalizadores de paladio (0) o níquel, tales como, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), un complejo consistente en acetato de paladio o cloruro de paladio o Pd/C con triaril o trialquilfosfinas opcionalmente sustituidas, (1,3-bis[difenilfosfino]propano)dicloroníquel (II) ( $\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2$ ), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]níquel (II) ( $\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ). Preferentemente, el catalizador metálico se selecciona de entre tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), un complejo consistente en cloruro de paladio con trifenilfosfina.

25

**[0038]** Preferentemente, el grupo saliente X se selecciona de entre un átomo de halógeno (Cl, Br, I) y un grupo trifluorometansulfonilo.

**[0039]** En una forma de realización preferida,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son hidroxilo y  $\text{R}^2$  es un grupo tetrazolilo.

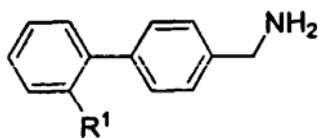
**[0040]** Algunos grupos protectores adecuados para el anillo de tetrazol, y procedimientos para introducirlos y eliminarlos se describen en Greene y Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999).

30

**[0041]** En una forma de realización preferida  $\text{R}^1$  es un grupo tetrazolilo.

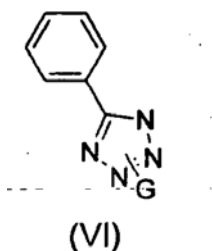
**[0042]** Intermedio de fórmula (IV), cuando  $\text{R}^1$  es un grupo tetrazolilo, puede obtenerse según se describe en la bibliografía (por ejemplo, según el ejemplo II de la patente DE4313747).

**[0043]** En una forma de realización aún más preferida, el intermedio de fórmula (IIa),



(IIa)

en el que  $R^1$  es un grupo tetrazolilo o una forma protegida que puede ser transformada en un grupo tetrazolilo, se prepara en un procedimiento "en un solo paso" a partir de un intermedio de fórmula (VI)

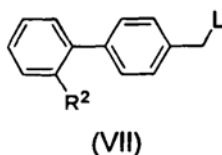


5 en el que G es tal como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, el procedimiento para preparar el intermedio de fórmula (IIa), según la forma de realización descrita anteriormente, en una forma de realización aún más preferida, comprende adicionalmente preparar previamente "in situ" un intermedio de fórmula (IV), mediante la reacción de un intermedio de fórmula (VI), con un compuesto de alquil-litio de fórmula  $R^4$ -Li en la que  $R^4$  es un alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, y un éster borónico de fórmula  $B(OR^5)_3$  en la que  $R^5$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ).

10 **[0044]** Esta reacción puede llevarse a cabo en disolventes apróticos anhídridos, tales como THF, éter dietílico o 1,2-dimetoxietano.

**[0045]** Preferentemente, el compuesto de alquil-litio  $R^2$ -Li se selecciona de entre hexil-litio y butil-litio. Preferentemente, el  $R^5$  del éster borónico es un grupo metilo o isopropilo. Preferentemente, el G del compuesto de fórmula (VI) es H.

15 **[0046]** Los presentes inventores también han identificado otro nuevo procedimiento para la preparación del intermedio de fórmula (II) mediante una eficiente conversión de un grupo saliente en una amina primaria. Por lo tanto, según se describió anteriormente, puede prepararse un intermedio de fórmula (II) mediante la reacción de un intermedio de fórmula (VII)

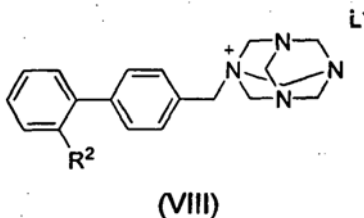


en el que

20  $R^2$  es un grupo tetrazolilo o un intermedio o forma protegida que puede ser transformada en un grupo tetrazolilo,

L es un grupo saliente,

con hexametilentetramina en presencia de un sistema disolvente apropiado para proporcionar el compuesto de fórmula (VIII):



25 en el que

$R^2$  es tal como se ha definido anteriormente y

$L^-$  es el correspondiente anión del grupo saliente L,

30 y transformar este compuesto en medio ácido para proporcionar el compuesto (II), y opcionalmente transformar dicho intermedio o forma protegida de  $R^2$  en un grupo tetrazolilo, y si se desea, convertir el compuesto de fórmula (II) en una sal de adición de ácido del mismo.

**[0047]** En una forma de realización preferida del primer aspecto de la invención, el intermedio de fórmula (II) se prepara según la forma de realización de la invención mencionada anteriormente.

5 **[0048]** Para la reacción pueden ser apropiados diferentes sistemas disolventes. Preferentemente, el sistema disolvente es un disolvente aprótico elegido de entre cetonas tales como acetona, metiletil cetona; éteres alifáticos tales como dimetoxietano, dietoximetano, diglima, dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos alifáticos o aromáticos (C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>) tales como tolueno, xileno; ésteres tales como acetato de etilo o de butilo. Más preferentemente, el sistema disolvente comprende un disolvente aprótico polar, muy preferentemente, una cetona.

**[0049]** Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 y 100°C, más preferentemente entre 40-70°C.

10 **[0050]** El grupo saliente se selecciona preferentemente del grupo formado Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, un metansulfonato, p-toluensulfonato, bencensulfonato opcionalmente sustituido por grupos nitro, y trifluorometansulfonato. Más preferentemente se selecciona de entre Cl, Br, I. Aún más preferentemente el grupo saliente es Br.

15 **[0051]** El compuesto de fórmula (VIII) puede transformarse en el compuesto de fórmula (II) en medio ácido. El medio ácido puede conseguirse mediante la adición de un ácido inorgánico, tal como un haluro de hidrógeno (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno). Más preferentemente, es cloruro de hidrógeno. Esta transformación se lleva a cabo en un sistema disolvente adecuado. Preferentemente, el sistema disolvente comprende un alcohol alifático (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) tal como alcohol metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, terc-butílico, pentílico, isopentílico y terc-pentílico, y sus mezclas con agua. Más preferentemente, se lleva a cabo en un medio alcohólico acuoso.

20 **[0052]** En una forma de realización preferida, se obtiene un compuesto de fórmula (II), en el que R<sup>1</sup> es un grupo tetrazolilo, a partir de un compuesto de (VIII), en el que R<sup>2</sup> es un tetrazol protegido con tritilo y en una sola etapa de hidrólisis/desprotección con cloruro de hidrógeno en un medio alcohólico acuoso.

**[0053]** Si se desea, el intermedio de fórmula (II) puede convertirse en una sal de adición de ácido del mismo. Las sales de adición, cuando sea aplicable, pueden prepararse mediante el tratamiento con ácidos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, alquílico o arilsulfónico, en agua o disolventes orgánicos tales como éteres, alcoholes, cetonas, ésteres, o mezclas de disolventes.

25 **[0054]** El compuesto VIII es útil para preparar intermedios de fórmula (II), que a su vez son útiles para preparar compuestos de fórmula (I), según se ilustra mediante el procedimiento desvelado en la presente invención, así como para preparar un antagonista del receptor de la angiotensina II con una fracción (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina. Por lo tanto, el compuesto (VIII) puede usarse para preparar un antagonista del receptor de la angiotensina II con una fracción (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina. Preferentemente, dicho antagonista del receptor de la angiotensina II con una fracción (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina se selecciona del grupo consistente en irbesartan y tasosartan.

30 **[0055]** El intermedio de fórmula (II) puede transformarse en un antagonista del receptor de la angiotensina II con una fracción (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina, mediante procedimientos conocidos en la materia (por ejemplo, según se describe en el documento EP454511 para irbesartan, y en el documento EP539086 para tasosartan). En el procedimiento según la invención, el intermedio de fórmula (II) se transforma preferentemente en irbesartan o tasosartan. Más preferentemente, se transforma en ibesartan.

**[0056]** En los compuestos de fórmula (VIII), L<sup>-</sup> se selecciona preferentemente del grupo consistente en Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, un metansulfonato, p-toluensulfonato, bencensulfonato y trifluorometansulfonato. Los compuestos preferidos de fórmula (VI-II) son aquellos en los que L<sup>-</sup> es Br<sup>-</sup> y R<sup>2</sup> es un grupo tetrazolilo o un grupo tetrazolilo protegido con un grupo tritilo.

40 **[0057]** Los intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse, según se describió anteriormente, mediante la reacción de un intermedio de fórmula (VII) con hexametilentetramina en presencia de un sistema disolvente apropiado. Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente a partir de productos comerciales disponibles mediante procedimientos bien conocidos en la materia.

45 **[0058]** A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, tales como "que comprende", no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración.

#### EJEMPLOS

##### EJEMPLO 1

##### Clorhidrato de (2-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina

50 **[0059]** A una mezcla de 5 mL de DMF y 0,5 mL de agua se añadieron 0,42 g (2,21 mmol) de ácido 2-(1*H*-tetrazol-5-il)fenilborónico (obtenido según el ejemplo II de la patente DE4313747), 0,49 g (2,20 mmol) de clorhidrato de (4-bromofenil)metanamina, 0,53 g (13,25 mmol) de hidróxido sódico y 0,13 g (0,112 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio



(0). En la mezcla resultante se burbujeó nitrógeno durante 1 min y la reacción se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 7 h. Una vez eliminada la DMF mediante destilación a presión reducida, se añadieron 5 mL de agua a la mezcla y se lavó dos veces usando 5 mL de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y se lavó de nuevo tres veces con 5 mL de acetato de etilo. Los restos del acetato de etilo se destilaron de la fase acuosa, y la mezcla se dejó precipitar durante 1 h a temperatura ambiente, y posteriormente durante 1 h a 0°C. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida a 60°C proporcionando clorhidrato de (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO), δ (ppm): 4,00 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 7,14 (d, 2H, ArH); 7,40 (d, 2H, ArH); 7,52 (d, 1H, ArH); 7,59 (d, 1H, ArH); 7,65-7,72 (m, 2H, ArH); 8,37 (sa, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>C).

10 P. F. = 283°C (se descompone)

#### EJEMPLO 2

##### Clorhidrato de (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina

15 **[0060]** Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0,66 g (4,52 mmol) de 5-fenil-1*H*-tetrazol se añadieron 6,6 mL de 1,2-dimetoxietano. La suspensión se enfrió 0°C y después se añadieron lentamente 4,7 mL (10,81 mmol) de una disolución 2,3 M de hexil-litio en hexano manteniendo la temperatura a entre 0 y 10°C. Después de 1 h a 0°C, se añadieron 1,1 mL (9,81 mmol) de borato de trimetilo y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Sucesivamente se añadieron un mL de agua, 1,08 g (27 mmol) de hidróxido sódico, 1 g (4,49 mmol) de clorhidrato de (4-bromofenil)metanamina y 0,208 g (0,18 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. A continuación se añadieron 5 mL de agua, y la fase acuosa resultante se lavó tres veces con 5 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se lavó de nuevo tres veces con 5 mL de acetato de etilo. Los restos de acetato de etilo se destilaron de la fase acuosa y la mezcla se dejó precipitar durante 1 h a temperatura ambiente, y posteriormente durante 1 h a 0°C. El sólido se filtró, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida a 60°C proporcionando 0,64 g de un producto bruto que puede cristalizarse en 2,5 mL de agua para obtener el clorhidrato de (2'-(1*H*-tetrazol-5-il) bifenil-4-il) metanamina puro.

#### EJEMPLO 3

##### Bromuro de N-(2'-(1-tritil-1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metilhexametilentetraminio

30 **[0061]** A una suspensión de 10 g (17,94 mmol) de 5-(4'-(bromometil)bifenil-2-il)-1-tritil-1*H*-tetrazol en 100 mL de acetona se añadieron a 20-25°C 2,66 g (18,97 mmol) de hexametilentetramina. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a 20-25°C, la mezcla se filtró y el sólido obtenido se lavó dos veces con 20 mL de acetona y se secó a presión reducida a 45°C proporcionando 12,25 g (97,9%) de bromuro de (2'-(1-tritil-1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanhexametilentetraminio.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO), δ (ppm): 4,01 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 4,34 (d, 3H, N-CH<sub>2</sub>-N); 4,56 (d, 3H, N-CH<sub>2</sub>-N); 5,02(s, 6H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-N); 6,84(d, 6H, tritilo); 7,21 (d, 2H, ArH); 7,27-7,43(m, 11H, tritilo + ArH); 7,48 (d, 1H, ArH); 7,52-7,72 (m, 2H, ArH); 7,86 (d, 1H, ArH).

35 RMN <sup>13</sup>C (DMSO), δ (ppm): 48,79, 59,00, 70,05, 77,99, 82,51,124,41, 125,81, 128,11, 128,57, 129,71, 130,54, 130,81, 132,31, 140,76, 141,00, 142,14, 163,50.

P. F. = 142°C (se descompone)

#### EJEMPLO 4

##### Clorhidrato de (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina

40 **[0062]** A una suspensión calentada de 12,25 g (17,55 mmol) de bromuro de N-(2'-(1-tritil-1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metilhexametilentetraminio en 110 mL de etanol a reflujo, se añadieron 10,2 mL (122,85 mmol) de HCl al 37%. La mezcla se dejó a reflujo durante 1 h y después se enfrió directamente a 0°C, se filtró y se lavó dos veces con 10 mL de etanol. El filtrado se destiló a presión reducida y el residuo se trató con 60 mL de acetona. El precipitado se filtró y se lavó dos veces con 10 mL de acetona y se secó a presión reducida a 45°C proporcionando 5,11 g de clorhidrato de (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina bruta. Se cristalizaron 2,5 g del producto bruto en 25 mL de etanol para obtener 1,87 g (74,8%) de clorhidrato de (2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina puro.

#### EJEMPLO 5

##### 2-n-butil-3-oxa-1-azaespiro-[4.4]-non-1-en-4-ona

50 **[0063]** Se añadieron 9,2 mL (77,5 mmol) de cloruro de valeroilo a una suspensión de 5 g (38,7 mmol) de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico en 50 mL de tolueno. La mezcla se calentó a 80°C y se añadieron lentamente 11,9 mL (85,4 mmol) de trietilamina durante una hora. La reacción se dejó durante 4 h a 80°C y, después de enfriar a

temperatura ambiente, se lavó dos veces con 50 mL de agua, dos veces con 25 mL de una disolución de carbonato potásico acuoso al 10%, una vez con 25 mL de una disolución saturada de cloruro amónico, y finalmente con 25 mL de agua. La fase orgánica resultante se evaporó a una presión de 200 mbar para obtener 10,16 g de un aceite amarillento que se purificó mediante destilación a 10 mbar (130-140°C) proporcionando 5,62 g (74,4%) de 2-n-butil-3-oxa-1-azaespiro-[4.4]-non-1-en-4-ona.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0,94 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,32-1,47 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,61-1,73 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,82-2,08 (m, 8H, ciclopentano); 2,46 (t, 2 H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### EJEMPLO 6

##### 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona

10 **[0064]** En una atmósfera de nitrógeno se añadió una disolución de 1,03 g (5,27 mmol) de 2-n-butil-3-oxa-1-azaespiro-[4.4]-non-1-en-4-ona en 1 mL de N-metilpirrolidona durante 30 min a una mezcla de 1,0 g (3,47 mmol) de clorhidrato de (2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina en 3 mL de N-metilpirrolidona calentada a 140°C. La reacción se dejó durante 5 h a 140°C y 200 mbar, y después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadieron 15 mL de una disolución de hidróxido sódico acuoso al 10%. Entonces se añadieron 15 mL de acetato de etilo, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4-5. Después de un rato, la mezcla comenzó a precipitar, y después de dejarla durante 15 1 h a 20-25°C, el sólido se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo, y finalmente el sólido se secó a presión reducida a 65°C proporcionando 0,90 g (60,4%) de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0,82 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,18-1,33 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,40-1,52 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,62-1,86 (m, 8H, ciclopentano); 2,17 (t, 2 H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,65 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 7,04 (d, 2H, ArH); 7,15 (d, 2H, ArH); 7,44 (dd, 1H, ArH); 7,49-7,65 (m, 2H, ArH); 7,87 (dd, 1H, ArH).

P. F. = 182°C

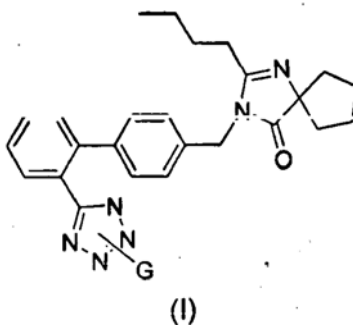
#### EJEMPLO 7

##### 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona

25 **[0065]** A una mezcla de 0,4 g (1,39 mmol) de clorhidrato de (2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metanamina y 0,08 g (0,83 mmol) de ácido metansulfónico en 1,6 mL de N-metilpirrolidona calentada a 160°C se añadió una disolución de 0,44 g (2,25 mmol) de 2-n-butil-3-oxa-1-azaespiro-[4.4]-non-1-en-4-ona en 0,4 mL de N-metilpirrolidona durante 10 min. La reacción se dejó durante 2,5 h a 160°C y 200 mbar y después de eliminar la N-metilpirrolidona mediante destilación a presión reducida y enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 4 mL de una disolución de hidróxido sódico acuoso al 10%. A continuación se añadieron 6 mL de acetato de etilo, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4-5. Después de un rato, la mezcla comenzó a precipitar, y después de dejarla durante 1 h a 20-25°C el sólido se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo, y finalmente el sólido se secó a presión reducida a 60°C proporcionando 0,42 g (70,5%) de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona.

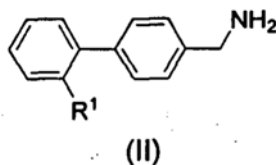
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en el que:

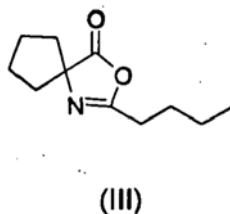
- 5 G es H o un grupo protector de tetrazol,  
que comprende la reacción entre un intermedio de fórmula (II) o una sal de adición de ácido del mismo



en el que:

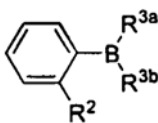
R<sup>1</sup> es un grupo tetrazolilo o un intermedio o forma protegida que pueda ser transformada en un grupo tetrazolilo

- 10 y un intermedio de fórmula (III)



en un sistema disolvente apropiado y, a continuación, cuando sea necesario transformar dicho intermedio o formas protegidas de R<sup>1</sup> en un grupo tetrazolilo y, si se desea, convertir dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es un grupo tetrazolilo y G es H.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho catalizador ácido se selecciona del grupo consistente en: ácido metansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido clorhídrico.
- 20 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho sistema disolvente comprende un disolvente aprótico polar.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el intermedio de fórmula (III) se prepara mediante reacción entre cicloleucina y cloruro de valeroilo.
- 25 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el intermedio de fórmula (II) o una sal de adición de ácido del mismo se preparan mediante reacción entre un intermedio de fórmula (IV)



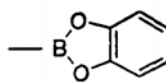
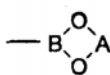
(IV)

en el que:

R<sup>2</sup> es un grupo tetrazolilo o un intermedio o forma protegida que pueda ser transformada en un grupo tetrazolilo,

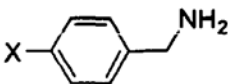
- 5 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en: Cl, Br, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxi, o alternativamente,

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> pueden tomarse junto con el átomo B para formar una estructura cíclica elegida de entre una de las siguientes



en la que A es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es un número entero entre 2 y 4,

- 10 y un intermedio de fórmula (V) o una sal de adición de ácido del mismo



(V)

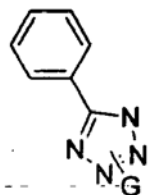
en el que:

X es un grupo saliente

- 15 en presencia de una base, un catalizador metálico y un sistema disolvente apropiado y opcionalmente transformando dicho intermedio o forma protegida de R<sup>2</sup> en un grupo tetrazolilo y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (II) en una sal de adición de ácido del mismo.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son hidroxi y R<sup>2</sup> es un grupo tetrazolilo.

9. El procedimiento según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente preparar previamente "in situ" un intermedio de fórmula (IV), mediante la reacción de un intermedio de fórmula (VI)



(VI)

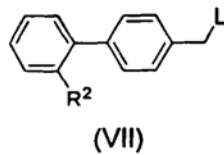
20

en el que G es tal como se ha definido anteriormente,

con un compuesto de alquil-litio de fórmula R<sup>4</sup>-Li, en la que R<sup>4</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, y un éster borónico de fórmula B(OR<sup>5</sup>)<sub>3</sub>, en la que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que G es H.

- 25 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el intermedio (II) o una sal de adición de ácido del mismo se prepara mediante la reacción de un intermedio de fórmula (VII)

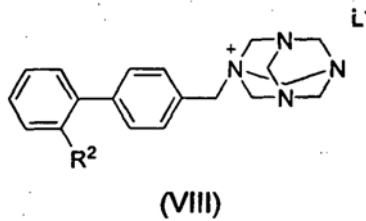


en el que

$R^2$  es un grupo tetrazolilo o un intermedio o forma protegida que puede ser transformada en un grupo tetrazolilo,

L es un grupo saliente,

- 5 con hexametilentetramina en presencia de un sistema disolvente apropiado para proporcionar el compuesto de fórmula (VIII):



- 10 y transformar este compuesto en medio ácido para proporcionar el compuesto (II) y opcionalmente transformar dicho intermedio o forma protegida de  $R^2$  en un grupo tetrazolilo y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (II) en una sal de adición de ácido del mismo.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

5 **Documentos de patentes citados en la descripción**

- EP 454511 A [0005] [0055]
- WO 2005051943 A [0005]
- WO 9906398 A [0005] [0026] [0032]
- WO 2004007482 A [0005]
- WO 2004065383 A2 [0006]
- WO 2004072064 A1 [0007]
- EP 475898 A [0026]
- WO 9308169 A [0032]
- WO 9316049 A [0032]
- EP 540356 A [0032]
- EP 542554 A [0032]
- DE 4313747 [0042] [0059]
- EP 539086 A [0055]

**Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- **Winters, G. et al.** *Farmaco, Edizione Scientifica*, 1966, vol. 21 (9), 624-30 [0009] [0030]
- **J. P. Hurwitz ; A. J. Tomson.** *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, 3392 [0026]
- **Protective Groups in Organic Synthesis.** Wiley-Interscience, 1999 [0027]
- **Greene ; Wuts.** *Protective Groups in Organic Synthesis.* Wiley and Sons, 1999 [0040]