

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 081**

51 Int. Cl.:
C07D 235/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04739071 .1**
96 Fecha de presentación: **26.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1611108**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE TELMISARTÁN.**

30 Prioridad:
31.03.2003 DE 10314702

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
**HAUEL, Norbert;
DACH, Rolf;
HEITGER, Helmut y
MEYER, Oliver**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 081 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

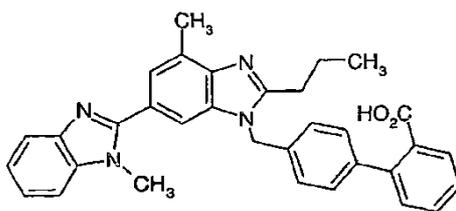
Procedimiento para la preparación de telmisartán

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartán).

Antecedentes de la invención

Telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina-II, el cual es adecuado para el tratamiento de la hipertensión y de otras indicaciones médicas, tal y como se describe en el documento de patente EP-502314 B1. El principio activo tiene la siguiente estructura:

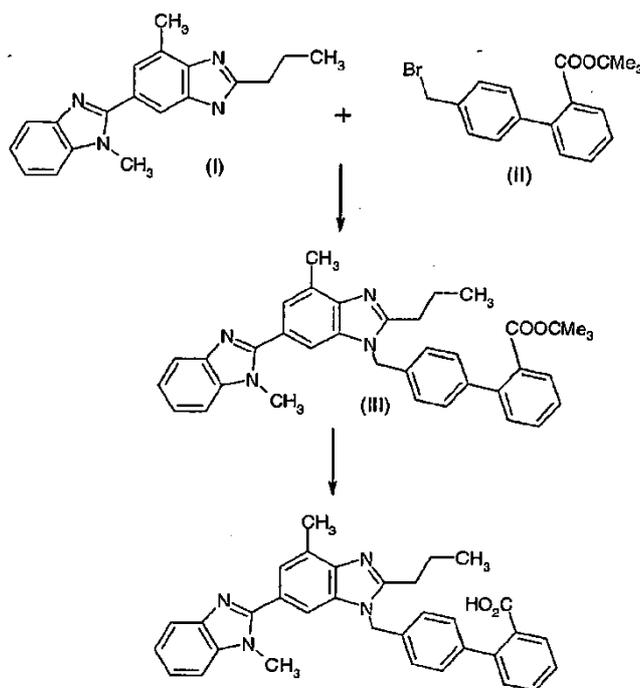


10

Telmisartán se prepara y se comercializa generalmente en la forma de ácido libre. Tal y como se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartán cristalino se presenta en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo influencia de calor y humedad, la forma polimórfica B, de menor punto de fusión, se transforma irreversiblemente en la forma polimórfica A, de punto de fusión más elevado.

15 La síntesis técnica de telmisartán tenía lugar hasta la fecha, por la reacción de 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)bencimidazol (I) con éster terc.-butílico de ácido 4'-bromometilbifenil-2-carboxílico (II) y la saponificación siguiente, según el esquema 1 siguiente.

Esquema 1:



20 El acoplamiento mediante sustitución nucleófila en la primera etapa de la reacción, se describe de manera general como procedimiento b) en el documento de patente EP-502314 B1, mientras que la saponificación del grupo éster terc.-butílico a escala de laboratorio, utilizando ácido trifluoroacético, se describe en la memoria descriptiva de la patente como Ejemplo 1. Hasta la fecha, la saponificación tiene lugar industrialmente con ácido bromhídrico acuoso concentrado. Sorprendentemente, la transferencia del procedimiento de síntesis conocido de la memoria descriptiva
25 mencionada, a un proceso de producción a gran escala, no se podía realizar sin problemas. Así, el principio activo

5 preparado según el procedimiento conocido hasta la fecha, sólo se podía obtener con una calidad suficiente, después del transcurso de varias etapas del proceso (el producto bruto presenta la pureza requerida, solo después de recrystallizar dos veces), siendo necesarios en el aislamiento de la sustancia, tiempos de centrifugación y de secado muy largos. El telmisartán sintetizado a escala industrial de acuerdo con el Esquema 1, se obtiene después de su elaboración, en forma de un producto que se tiene que someter a una segunda etapa de cristalización para su purificación final. En el caso de tal etapa de cristalización forzosamente necesaria, la morfología del producto final en vías de cristalización llevaba a unas dificultades imprevisibles.

10 El producto que precipita como sustancia sólida en forma de largas agujas solo se puede filtrar, lavar y aislar con dificultad, además, como consecuencia de la inclusión de disolvente, se caracteriza por un tiempo de secado muy largo y durante el proceso de secado forma trozos grandes muy duros. Un desmenuzamiento de estos trozos da como resultado un polvo seco que presenta una elevada tendencia a cargarse electrostáticamente y es prácticamente imposible de verter.

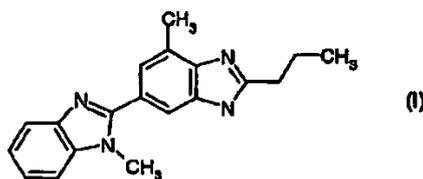
15 En el caso de una producción a gran escala de un compuesto, las anteriores propiedades no deseables de un producto se manifiestan siempre como extremadamente inconvenientes, puesto que su disposición en cantidades mayores, de forma reproducible y con elevada pureza, solo se permite bajo grandes dificultades o bajo una elevada complejidad técnica que es costosa.

Mederski y col. (J Med Chem 37: 1632-1645, 1994) y Bröring y col. (Journal of Porphyrins and Phthalocyanins 5: 708-714, 2001) mencionan, entre otros, una hidrólisis básica de compuestos de 2-cianobifenilo sustituidos, en los ácidos correspondientes.

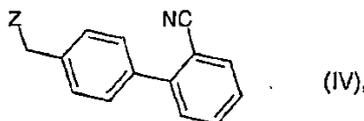
20 Es un objeto de la presente invención poner a disposición un procedimiento alternativo para la preparación de telmisartán, que sea aplicable a gran escala y permita una sencilla elaboración, purificación y aislamiento del telmisartán, sin las desventajas citadas anteriormente.

Breve resumen de la invención

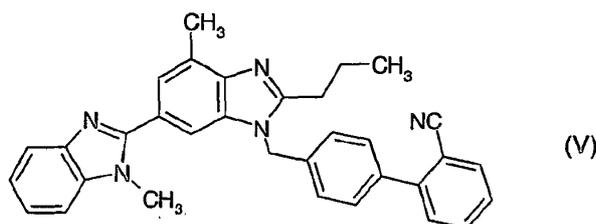
25 Sorprendentemente se encontró que, desde el punto de vista técnico, la reacción de 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)-bencimidazol



con un compuesto de la fórmula general



30 en la que Z representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi sustituido, por ejemplo, un grupo metanosulfoniloxi, fenilsulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi, obteniéndose el compuesto 2-ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'''-metilbencimidazol-2'''-il)bencimidazol-1''-ilmetil]bifenilo,



35 el cual, en caso deseado, se somete a una elaboración (etapa (a)), y la subsiguiente hidrólisis de la función nitrilo para proporcionar la función ácido (etapa (b)), así como, en el caso deseado, la conversión del compuesto (V) duran-

te la elaboración en el clorhidrato, presenta considerables ventajas frente a la síntesis mostrada en el Esquema 1, en particular porque no presenta las desventajas mencionadas anteriormente para la producción a escala industrial, según el procedimiento convencional.

Descripción detallada de la invención

5 Etapa (a):

La reacción del compuesto (I) con un compuesto de la fórmula general (IV), en la que Z representa preferentemente un átomo de halógeno, especialmente el átomo de bromo, se lleva a cabo convenientemente en un disolvente o en una mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilformamida/terc.-butanol, dimetilacetamida/terc.-butanol, tolueno y benceno, opcionalmente en presencia de un agente ligante de ácidos, como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-pentóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, n-butóxido de potasio, hidruro de sodio, trietilamina o piridina, pudiéndose utilizar también los dos últimos como disolventes, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C. La base se emplea preferentemente siempre que se trate de una sustancia sólida, en forma pulverizada.

15 Preferentemente, la reacción del compuesto (I) con un compuesto de la fórmula general (IV), se lleva a cabo en un disolvente o en una mezcla de disolventes seleccionados entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilformamida/terc.-butanol y dimetilacetamida/terc.-butanol en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o terc.-butóxido de potasio, a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

20 De modo particularmente preferido, la reacción del compuesto (I) con un compuesto de la fórmula general (IV), se lleva a cabo en dimetilacetamida o dimetilacetamida/terc.-butanol en presencia de hidróxido de potasio a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C.

Elaboración:

25 Tras finalizar la reacción, el disolvente se retira, por ejemplo, por destilación a vacío con chorro de agua, el residuo se trata con un disolvente en el cual el nitrilo (V) solo es soluble de forma limitada o, respectivamente, es moderadamente soluble en caliente, por ejemplo, con un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol o i-butanol, con un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, con un disolvente etérico tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o éter terc.-butil-metilico, siendo preferidos los disolventes etéricos y, especialmente, éter terc.-butil-metilico, o también con agua; los cristales que precipitan eventualmente después de enfriar a 10 hasta 20°C se filtran con succión y se lavan, primeramente con el disolvente utilizado y a continuación con agua. En caso necesario, el producto se seca a temperatura elevada, por ejemplo, a 50-100°C, en una estufa de secado a vacío. El nitrilo (V) se obtiene generalmente con rendimientos destacados, comprendidos entre 80 y 90% del valor teórico y con una calidad excelente (pureza según la HPLC > 99,5%).

Etapa (b):

35 La subsiguiente hidrólisis de la función nitrilo para proporcionar un grupo carboxi tiene lugar convenientemente en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de un disolvente orgánico con agua, pudiendo ser el disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol, propilenglicol, diglima, dimetilsulfóxido o monometiléter de dietilenglicol, en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio o hidróxido de calcio, o de sus anhídridos a temperaturas comprendidas entre 80 y 200°C, pudiendo ser también el agua necesaria para la reacción un componente de uno de los reactivos utilizados, o se puede formar a partir de los reactivos bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo, a partir de uno de los hidróxidos alcalinos mencionados anteriormente.

45 La hidrólisis de la función nitrilo tiene lugar preferentemente en un sistema de disolventes de elevado punto de ebullición, seleccionado entre etilenglicol/agua y propilenglicol/agua, en presencia de una base, siendo particularmente adecuado el hidróxido de potasio, a temperaturas comprendidas entre 140 y 200°C, especialmente a una temperatura entre 155 y 185°C.

Elaboración:

50 Tras finalizar la reacción, el disolvente se retira, por ejemplo, por destilación a vacío con chorro de agua, el residuo se diluye con agua y se recoge con ácido clorhídrico, por ejemplo, con ácido clorhídrico al 5% hasta aproximadamente el 32% (concentración), preferentemente con ácido clorhídrico al 5% hasta 20%, cristalizando el clorhidrato de telmisartán. La suspensión de cristales se enfría en caso necesario a 10 hasta 25°C y, durante cierto tiempo, por ejemplo, hasta 3 horas, se puede agitar a esa temperatura. Después de filtrar con succión los cristales, se lava con agua y, en caso necesario, se seca en una estufa de secado a vacío a temperatura elevada, por ejemplo, a 50 hasta 120°C.

55 A partir del clorhidrato de telmisartán se puede liberar de manera usual telmisartán en forma de ácido, por ejemplo, por análisis volumétrico con solución acuosa de hidróxido alcalino. La liberación de la forma ácida tiene lugar, por ejemplo, análogamente al procedimiento descrito en el documento de patente WO 0043370 (página 3, línea 6 hasta

pág. 4, línea 38, y en los Ejemplos 1 a 3).

Para la producción a escala industrial, el procedimiento conforme a la invención muestra, entre otras, las siguientes ventajas, que se mencionan de forma especial:

- 5 • los compuestos de la fórmula (IV), especialmente el 4'-bromometil-2-cianobifenilo se producen a escala industrial y se pueden obtener comercialmente de forma poco costosa;
- el acoplamiento de los componentes (I) y (IV) conforme a la etapa (a), se puede llevar a cabo en una concentración elevada y con el correspondiente rendimiento elevado, obteniéndose el nitrilo (V) en forma de precipitado fácilmente filtrable y lavable, por elaboración utilizando especialmente éter terc.-butilmetílico, por lo que otras etapas de elaboración complejas son superfluas;
- 10 • el nitrilo (V) se obtiene con destacados rendimientos, comprendidos entre 80 y 90% del valor teórico y con una excelente calidad (pureza según la HPLC > 99,5%);
- la saponificación del nitrilo (V) en la etapa (b) también produce excelentes rendimientos > 95% del valor teórico;
- el producto final telmisartán se puede aislar bien sea como un ion dipolar o preferentemente, por precipitación con ácido clorhídrico, en forma de clorhidrato fácilmente filtrable y, con ello fácil de purificar.

15 De manera particularmente preferida de acuerdo con la invención, se procede del modo siguiente:

Etapa (a): todas las cantidades se refieren específicamente a un tamaño de lote de 0,1 mol del compuesto (I) y, en caso de variar el tamaño del lote, han de multiplicarse por un factor correspondiente.

20 En un recipiente con dimensiones adecuadas, se disponen previamente, por cada 0,1 mol del compuesto (I), 50 hasta 200 ml de disolvente, preferentemente 80 hasta 120 ml, el compuesto (I) se suspende en el disolvente y, bajo agitación, se añade en porciones de 0,1 hasta 0,2 mol de base, preferentemente 0,102 hasta 0,12 mol, manteniéndose la temperatura entre 10 y 50°C, preferentemente 15 hasta 30°C y, después de finalizar la reacción exotérmica, se puede seguir agitando hasta 3 horas a esta temperatura. La mezcla se enfría a aproximadamente 0 - 10°C, por ejemplo a aproximadamente 5°C y después, se añade gota a gota una mezcla de 0,1 hasta 0,2 mol, preferentemente de 0,100 hasta 0,12 mol, de un compuesto de la fórmula general (IV) con 50 hasta 200 ml de disolvente (por cada 25 0,1 mol del compuesto (IV)) a 10 hasta 30°C, preferentemente a aproximadamente 20°C. La mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 0 - 20°C, preferentemente 5 hasta 10°C, eventualmente por refrigeración con baño de hielo. Después se puede lavar con algunos ml de disolvente y, a continuación, se puede seguir agitando hasta 3 horas a 0 - 20°C.

30 En otra realización la base se coloca previamente en 30 hasta 100 ml de disolvente, preferentemente dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilformamida/terc.-butanol o dimetilacetamida/terc.-butanol, a 10 hasta 30°C, por ejemplo aproximadamente 20°C, se agita hasta una hora y, a continuación, a esta temperatura se añade lenta y dosificadamente una suspensión del compuesto (I) en 30 hasta 100 ml de disolvente. Todas las demás etapas se corresponden a la realización anterior. Las mezclas de disolventes indicadas se emplean en una relación en volumen de amida : terc.-butanol = 10 : 1 hasta 2,5 : 1, por ejemplo 5 : 1.

35 Elaboración:

40 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación, convenientemente bajo presión reducida, por ejemplo a vacío con chorro de agua, cristalizándose el producto. Después de enfriar el residuo hasta aproximadamente 40 hasta 80°C, se diluye preferentemente a aproximadamente 60°C, con 100 hasta 300 ml de disolvente (por cada 0,1 mol de tamaño de lote, en base al compuesto (I)), preferentemente éter terc.-butilmetílico, y se agita hasta 5 horas sin aporte de energía. La mezcla se enfría a 0 hasta 30°C, preferentemente 15 - 20°C y, nuevamente, se agita hasta 5 horas a esta temperatura. Los cristales se filtran con succión, se lavan en porciones con 50 hasta 150 ml de disolvente y, a continuación, con 200 hasta 300 ml de agua. El producto se seca en una estufa de secado a vacío a 50 hasta 100°C, preferentemente a aproximadamente 60°C.

45 Etapa (b): Si no se indica de otro modo, todas las cantidades especificadas se basan en el tamaño de lote 0,05 mol del compuesto (V) y, en el caso de variar el tamaño del lote, han de multiplicarse por un factor correspondiente.

Se combinan 0,05 mol del compuesto (V), 200 a 300 ml del disolvente orgánico, 0,5 a 5 ml de agua y 0,3 a 0,5 mol de base y se calientan hasta la temperatura de ebullición del sistema de disolventes utilizado, en el caso de la mezcla preferida de etilenglicol/agua de 140 hasta 200°C, preferentemente de 155 hasta 185°C. La mezcla se agita a esta temperatura hasta 24 horas.

50 En otra realización, 0,361 mol del nitrilo (V) en 1,5 hasta 2 L del disolvente orgánico, preferentemente etilenglicol, se añaden a 25 hasta 50 ml de agua y 2,5 hasta 3 mol de base y, bajo agitación, se calientan hasta 24 horas a 140 hasta 200 °C, preferentemente a 155 hasta 185°C, hasta 24 horas. Todas las demás etapas se corresponden a la

realización anterior.

Elaboración:

Las cantidades dadas se basan en un tamaño de lote de 0,05 mol del compuesto (V).

5 El disolvente se separa convenientemente bajo presión reducida, por ejemplo, por destilación a vacío con chorro de agua, el residuo se diluye con 30 hasta 100 ml de agua, con preferencia aproximadamente 5 ml, y se incorpora por agitación en una mezcla de 100 hasta 150 ml de agua (con preferencia aproximadamente 125 ml) y 40 hasta 60 ml (con preferencia aproximadamente 50 ml) de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente al 32%), pudiéndose lavar posteriormente con algo de agua. El clorhidrato de telmisartán que cristaliza, se enfría a 10 hasta 25°C y se agita hasta 3 horas a esta temperatura. Después de filtrar con succión los cristales, se lavan con 50 hasta 200 ml de agua y se secan en una estufa de secado a vacío a 50 hasta 120°C.

10 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y se refieren a realizaciones ejemplares de los procedimientos de síntesis de acuerdo con la invención, para la preparación de telmisartán pero sin limitar la invención a su contenido.

Ejemplo 1

15 2-Ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"-metilbencimidazol-2'"-il)bencimidazol-1"-ilmetil]bifenilo

20 Se disponen previamente 32,24 g de 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)-bencimidazol x H₂O en 100 ml de dimetilacetamida (DMA), bajo agitación se incorporan en porciones 11,8 g de terc.-butóxido de potasio a aproximadamente 20°C y, después se agita la mezcla durante una hora a aproximadamente 20°C. La mezcla se enfría a 5°C y, después durante aproximadamente 30 minutos se añade gota a gota una mezcla de 28,6 g de 4-bromometil-2'-ciano-bifenilo y 95 ml de DMA (disueltos a aproximadamente 20°C). Por refrigeración en baño de hielo, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 5 - 10°C. Después se lava con 5 ml de DMA y se sigue agitando durante 1,5 horas a 5 - 10°C.

25 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación, a vacío con chorro de agua, por lo que cristaliza el producto. El residuo se enfría a 60°C, se diluye con 230 ml de éter terc.-butilmetílico, y se agita durante 1 hora sin aporte de energía, después se enfría a 15 - 20°C y todavía se agita durante 1 hora a esta temperatura. Los cristales se filtran con succión, se lavan en porciones con 100 ml de éter terc.-butilmetílico, después con 250 ml de agua y, después de esto, se secan en una estufa de secado a vacío a 80°C.

Rendimiento: 43,3 g (87,5% del valor teórico).

Pf.:196 - 197°C

30 HPLC: >99,9%

Ejemplo 2

2-Ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"-metilbencimidazol-2'"-il)bencimidazol-1"-ilmetil]bifenilo

35 Se disponen previamente 32,24 g de 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)-bencimidazol x H₂O en 100 ml de DMA, bajo agitación, se incorporan en porciones 6,9 g de hidróxido de potasio (polvo) a aproximadamente 20°C y, a continuación, se agita durante una hora a aproximadamente 20 hasta 25°C. La mezcla se enfría a 5°C y después, durante aproximadamente 30 minutos, se añade gota a gota 28,6 g de 4-bromometil-2'-cianobifenilo en 95 ml de DMA (disueltos a aproximadamente 20°C). Por refrigeración en baño de hielo, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 5 - 10°C. Después se lava con 5 ml de DMA y se sigue agitando durante 1,5 horas a 5 - 10°C.

40 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación, a vacío con chorro de agua, por lo que cristaliza el producto. El residuo se enfría a 60°C, se diluye con 225 ml de éter terc.-butilmetílico y se agita durante 1 hora sin aporte de energía, después se enfría a 15 - 20°C y todavía se agita durante 1 hora a esta temperatura. Los cristales se filtran con succión, se lavan en porciones con 100 ml de éter terc.-butilmetílico, después con 250 ml de agua y, después de esto, se secan en una estufa de secado a vacío a 80°C.

45 Rendimiento: 40,45 g (81,7% del valor teórico).

Pf.:196 - 197°C

HPLC: >99,9%

Ejemplo 3

2-Ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"-metilbencimidazol-2'"-il)bencimidazol-1"-ilmetil]bifenilo

50 Se disponen previamente 6,9 g de hidróxido de potasio (polvo) en 50 ml de DMA, se agitan durante 15 minutos a 20

5 hasta 25°C y, después se añade dosificadamente una suspensión de 32,24 g de 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)-bencimidazol x H₂O en 50 ml de DMA a 20 hasta 25°C. Después de la adición dosificada, los recipientes se lavan con 10 ml de DMA y a continuación, se sigue agitando durante una hora a 20 hasta 25°C. La mezcla se enfría a 5°C y a continuación se añade dosificadamente 28,6 g de 4-bromometil-2'-ciano-bifenilo en 95 ml de DMA (disueltos a aproximadamente 20°C). Por refrigeración en baño de hielo, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 5 - 10°C. Después se lava con 5 ml de DMA y se sigue agitando durante una hora a 5 - 10°C.

10 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación, a vacío con chorro de agua, por lo que cristaliza el producto. El residuo se enfría a 60°C, se diluye con 250 ml de éter terc.-butilmetílico y se agita durante 2 horas sin aporte de energía. Los cristales se filtran con succión, se lavan en porciones con 100 ml de éter terc.-butilmetílico, después con 250 ml de agua y, después de esto, se secan en una estufa de secado a vacío a 80°C.

Rendimiento: 43,37 g (87,5% del valor teórico).

Pf.:196 - 198°C

HPLC: 99,1%

15 Ejemplo 4

2-Ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"'-metilbencimidazol-2'"'-il)bencimidazol-1'"'-ilmetil]bifenilo

20 Se disponen previamente 53,4 g de hidróxido de potasio (polvo) en 385 ml de DMA y, después se añade dosificadamente una suspensión de 248,25 g de 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)-bencimidazol x H₂O en 385 ml de DMA a 20 hasta 25°C. Después de finalizar la adición dosificada, los recipientes se lavan posteriormente con 77 ml de DMA y a continuación, se sigue agitando durante una hora a 20 hasta 25°C. La mezcla se enfría a 5°C y después se añade dosificadamente 209,5 g de 4-bromometil-2'-ciano-bifenilo en 731,5 ml de DMA (disueltos a aproximadamente 20°C). Por refrigeración en baño de hielo, la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 5 - 10°C. Después se lava con 38,5 ml de DMA y se sigue agitando durante una hora a 5 - 10°C.

25 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación, a vacío con chorro de agua, por lo que cristaliza el producto. El residuo se enfría a 60°C, se diluye con 1925 ml de éter terc.-butilmetílico y se agita durante 2 horas sin aporte de energía. Los cristales se filtran con succión, se lavan en porciones con 770 ml de éter terc.-butilmetílico/DMA = 9:1, después con 1925 ml de agua y dos veces, en cada caso, con 250 ml de éter terc.-butilmetílico y, después de esto, se secan en una estufa de secado a vacío a 80°C.

Rendimiento: 322,15 g (84,4% del valor teórico).

30 Pf.:197 - 198,5°C

HPLC: 99,6%

Ejemplo 5: Telmisartán x HCl

35 Se reúnen 25 g de 2-ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"'-metilbencimidazol-2'"'-il)bencimidazol-1'"'-ilmetil]bifenilo, 250 ml de etilenglicol, 0,9 ml de agua y 24,75 g de potasa cáustica (>al 85%) y, bajo agitación, se calientan a 160°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 13,5 horas.

40 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación a vacío con chorro de agua, el residuo se enfría a 100°C, se diluye con 50 ml de agua y se incorpora en una mezcla de 125 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente al 32%), lavando a continuación con 50 ml de agua. El clorhidrato de telmisartán que cristaliza, se enfría a 15 hasta 20°C y se agita a esta temperatura, durante aproximadamente 1 hora. Tras filtrar con succión, los cristales se lavan con 100 ml de agua y se secan en una estufa de secado a vacío a 100°C.

Rendimiento: 27,3 g (98,2% del valor teórico).

HPLC: 99,9%.

Ejemplo 6: Telmisartán x HCl

45 Se disponen previamente 179 g de 2-ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"'-metilbencimidazol-2'"'-il)bencimidazol-1'"'-ilmetil]bifenilo en 1611 ml de etilenglicol, se añaden 32,5 ml de agua y 178,7 g de hidróxido potásico (polvo) y, bajo agitación, se calientan a 150 hasta 160°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante aproximadamente 15 horas y después se enfría a 100°C.

50 El disolvente se separa en el mayor grado posible por destilación bajo vacío con chorro de agua, el residuo se enfría a 100°C, se diluye con 358 ml de agua y se incorpora en una mezcla de 716 ml de agua y 358 ml de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente al 32%), lavando a continuación con 179 ml de agua. El clorhidrato de telmisartán que cristaliza se agita durante una hora a 60°C, se enfría a 15 hasta 20°C y se sigue agitando durante aproximada-

mente otra hora a esta temperatura. Después de filtrar con succión, los cristales se lavan con 716 ml de agua y se secan en una estufa de secado a vacío a 100°C.

Rendimiento: 192,1 g (96,5% del valor teórico).

HPLC: >99,9%

5 Ejemplo 7: Telmisartán

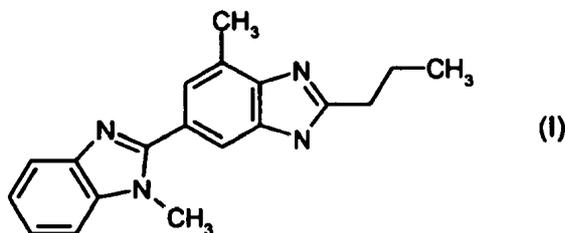
10 Se disuelven 5,51 g de telmisartán x HCl se disuelven bajo ebullición a reflujo en 50 ml de ácido acético al 40%. A continuación, la solución parda se filtra en caliente sobre 1,1 g de carbón, se lava con 2,5 ml de ácido acético al 40% y el filtrado pardo claro se mezcla gota a gota, bajo agitación, a 80 - 90°C, con 2,5 ml de NaOH 4 N. El telmisartán cristaliza, la suspensión se diluye con 30 ml de agua y se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente. El telmisartán se filtra con succión y se lava con 50 ml de agua. El telmisartán se seca en una estufa de secado a vacío a 80°C.

Rendimiento: 4,80 g (93,3% del valor teórico)

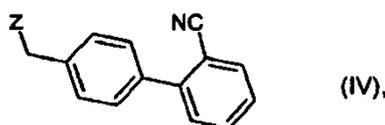
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de telmisartán, en donde

(a) se hace reaccionar 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbencimidazol-2'-il)-bencimidazol

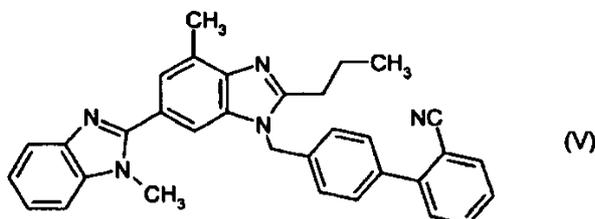


5 con un compuesto de la fórmula general



en donde Z representa un grupo saliente, y el compuesto así obtenido, se somete en caso deseado a una elaboración,

10 (b) el grupo ciano del compuesto así obtenido, 2-ciano-4'-[2"-n-propil-4"-metil-6"-(1'"-metilbencimidazol-2'"-il)bencimidazol-1"-ilmetilbifenilo



se convierte a continuación en la función ácido, mediante hidrólisis en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de un disolvente orgánico con agua en presencia de una base, a temperaturas entre 80 y 200°C.

15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se realiza a temperaturas entre 140 y 200 °C, en un sistema de disolventes de punto de ebullición elevado, seleccionado entre etilenglicol/agua y propilenglicol/agua.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se realiza en presencia de una base, seleccionada entre hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de calcio o sus anhídridos.

20 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Z representa un átomo de halógeno, preferentemente el átomo de bromo o un grupo sulfoniloxi sustituido.

25 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente o en una mezcla de disolventes seleccionado entre cloruro de metileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilformamida/terc.-butanol, dimetilacetamida/terc.-butanol, tolueno o benceno, eventualmente en presencia de un agente ligante de ácidos.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el agente ligante de ácidos se selecciona entre carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc.-pentóxido de potasio, terc.-butóxido de potasio, n-butóxido de potasio, hidruro de sodio, trietilamina y piridina.

30 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la etapa (a) se realiza a una temperatura entre 0 y 100°C.

- 5 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en la etapa (a) la reacción del compuesto (I) con un compuesto de fórmula general (IV) se realiza en un disolvente o en una mezcla de disolventes seleccionados entre dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilformamida/terc.-butanol y dimetilacetamida/terc.-butanol en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o terc.-butóxido de potasio, a una temperatura entre 0 y 30°C.
- 10 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque después de realizar la etapa (a), el disolvente se retira, el residuo se trata con un disolvente en el cual el nitrilo (V) solo es soluble de forma limitada o, respectivamente, es moderadamente soluble en caliente, los cristales que precipitan eventualmente después de enfriar, se filtran con succión y eventualmente se lavan y, en caso necesario, el producto se seca a temperatura elevada.
- 15 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el disolvente para el tratamiento del residuo es un alcohol, un hidrocarburo aromático, un éter o agua.
11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque para la elaboración según la etapa (b), el disolvente se retira, el residuo se diluye facultativamente con agua y se recoge en ácido clorhídrico acuoso, el clorhidrato de telmisartán que cristaliza se refrigera en caso necesario, a continuación se filtra con succión y eventualmente se seca.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el clorhidrato de telmisartán se transforma en la forma de ácido.