

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 910**

51 Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07727754 .9**
96 Fecha de presentación: **04.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2016073**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE IRBESARTÁN PURO.**

30 Prioridad:
07.04.2006 EP 06007375

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

73 Titular/es:
LEK PHARMACEUTICALS D.D.
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI

72 Inventor/es:
SELIC, Lovro

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 371 910 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 irbesartán puro

Campo de la invención

- 5 La invención pertenece al campo de la química orgánica y se refiere a un procedimiento sintético novedoso para la preparación de irbesartán puro, superando preferiblemente el 99,7% tal como se determina mediante HPLC. La pureza del componente farmacéutico activo es de la mayor importancia en la tecnología farmacéutica.

Antecedentes de la Invención

- 10 Irbesartán, que es químicamente 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona (3) es un antagonista de los receptores de angiotensina-II, actúa como agente antihipertensivo y se ha descrito en el documento US 5541209 como adecuado para el tratamiento y la profilaxis de arritmia cardíaca. El compuesto preparado según el documento US 5270317 es el polimorfo A y cristaliza habitualmente en agujas no higroscópicas y estables, que pueden almacenarse e incorporarse en formulaciones farmacéuticas sin nada de descomposición. Durante la síntesis es conveniente preparar irbesartán a partir de su derivativo protegido, por ejemplo a partir de 2-
- 15 butil-3-[[2'-(1-(trifenilmetil)-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona (1). La reacción de desprotección normalmente da como resultado una mezcla o irbesartán y trifenilmetanol u otro compuesto formado a partir del grupo protector que presentan ambas solubilidades similares en una variedad de disolventes y por tanto son difíciles de separar por medios convencionales.

- 20 Un enfoque conocido para la desprotección de tritil-losartán estructuralmente similar, para preparar una sal de potasio, que podría separarse debido a su solubilidad en medios acuosos, no es viable, debido a que un intento de convertir irbesartán en sal de potasio mediante KOH da como resultado degradación, a la que el sistema espiro del irbesartán es sensible en medios alcalinos.

- 25 Ninguna de las descripciones de preparación de irbesartán aborda la purificación del mismo mediante sales de adición de ácido de hidrohaluro. Por tanto, el documento WO 04/007482 enseña la acidificación hasta pH 2-3,5 de tritil-irbesartán, que es suficiente para eliminar el grupo protector, pero no para convertirlo en una sal de adición de ácido; el documento WO 05/051928 describe un procedimiento para la desprotección de compuestos de tetrazolilo usando ácidos orgánicos. El documento WO 04/065383 tampoco dice nada sobre las sales de adición de ácido de hidrohaluro. El documento WO 06/011859 se refiere a la preparación de una sal de clorhidrato de irbesartán con el fin de incorporarlo en una formulación farmacéutica. El documento WO99/38847 menciona la conversión opcional de irbesartán en sales de clorhidrato, bromhidrato o sulfato de hidrógeno. El documento WO 06/046043 se refiere a un
- 30 procedimiento de un recipiente para la preparación de clorhidrato de irbesartán. La patente japonesa 05222041 menciona la recristalización como medio para purificar un derivativo de adenina. Sin embargo, aún no se ha aislado ninguna sal de bromhidrato de irbesartán específica ni se ha postulado ninguna ventaja de cualquier sal de bromhidrato cristalina específica.

Descripción de la invención

- 35 La invención es en un aspecto un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

convertir irbesartán protegido en sal de hidrohaluro de irbesartán; en particular bromhidrato o clorhidrato; más particular sal de bromhidrato, incluso más particular sal de bromhidrato cristalina;

aislar dicha sal de irbesartán; y

convertir dicha sal de irbesartán aislada en irbesartán.

- 40 Este es en un aspecto más específico un procedimiento para la fabricación de un irbesartán puro caracterizado porque el irbesartán o un derivado protegido del mismo se convierte en una sal de adición de ácido de hidrohaluro aislada; en particular en bromhidrato, particularmente en bromhidrato cristalino; con lo cual dicha sal de adición de ácido de hidrohaluro se convierte en el irbesartán, incluso más específicamente en el que la pureza del irbesartán es superior al 99,6%, preferiblemente superior al 99,8%, tal como se mide mediante HPLC

- 45 El aspecto de la invención es en detalle un procedimiento para la purificación de la 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona caracterizado porque la 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona o un derivado protegido de la misma se convierte en una sal de adición de ácido de hidrohaluro aislada con la cual dicha sal de adición de ácido de hidrohaluro se convierte en la 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona.

Un aspecto más específico de la invención es un procedimiento para la síntesis de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

proporcionar una disolución o suspensión de 2-n-butil-3-[[2'-(trilitetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en una mezcla de un disolvente orgánico miscible con agua y agua;

5 añadir hidroháluro a la misma hasta que el pH está entre 0 y 3;

aislar el hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida;

(opcionalmente) recristalizar dicho hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona

10 disolver el hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona obtenido en una mezcla de un disolvente orgánico miscible con agua y agua;

añadir una disolución acuosa de una base a la misma; y

aislar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida; o

15 extraer 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona con el disolvente no miscible con agua; y

aislar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida mediante la eliminación del disolvente o la adición de un antidisolvente que se mezcla con dicho disolvente no miscible con agua;

20 en el que el grupo protector de trilito puede ser también opcionalmente cualquier otro grupo protector comúnmente usado. La adición de hidroháluro (en particular HBr) en una realización específica se añade hasta que el pH está entre 0 y 2, más específicamente entre 0,5 y 1,9 para garantizar la formación de sal completa. En una realización específica la sal de bromhidrato aislada es cristalina. Si la sal cristalina no se forma inicialmente es un aspecto que se cristaliza en un disolvente adecuado, en particular en acetona.

25 En un aspecto particular de las invenciones, la cristalización de bromhidrato de irbesartán se realiza en acetona en ebullición, más particular a una concentración superior a 120 mg/ml, sin embargo alternativamente en otro aspecto a temperatura ambiente.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para convertir hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona, que tiene una pureza inferior al 90% tal como se mide mediante HPLC, en 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona que tiene una pureza superior al 99% tal como se mide mediante HPLC, caracterizado porque comprende las etapas:

30 cristalizar hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en acetona;

disolver dicho hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en una mezcla de un alcohol y agua en la que la razón de alcohol con respecto a agua es de entre 3 y 1;

añadir una disolución acuosa de una base orgánica o inorgánica a la misma en cantidad suficiente para producir 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona; y

35 extraer 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona con disolvente no miscible con agua; e

aislar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida mediante la eliminación del disolvente o la adición de un antidisolvente que se mezcla con dicho disolvente no miscible con agua.

40 En los aspectos anteriores un disolvente no miscible con agua se selecciona preferiblemente de CH₂Cl₂, CCl₄, CHCl₃, lo más preferiblemente cloruro de metileno, un disolvente orgánico miscible con agua se selecciona de alcoholes, ácidos carboxílicos, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, THF, acetona, preferiblemente de alcoholes C1-C5, lo más preferiblemente un alcohol es etanol y la base se selecciona de carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidróxidos, alcóxidos, preferiblemente hidrogenocarbonatos.

El uso de la sal de adición de ácido de hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en el procedimiento para fabricar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona también se contempla dentro del alcance de la invención. Más particularmente, la invención se refiere al uso de bromhidrato, particularmente bromhidrato cristalino, más particularmente al uso de nuevas formas A o B específicas (que se describen a continuación).

La invención proporciona específicamente un nuevo compuesto: sal de adición de ácido de bromhidrato de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona. Puesto que este compuesto existe en diversos polimorfos, la invención proporciona específicamente la forma que contiene desde el 0 hasta el 10% en peso de agua, es decir, desde 1 hasta 1,5 moléculas de agua por molécula de irbesartán (en el aspecto específico bromhidrato de irbesartán monohidratado); y el bromhidrato de irbesartán cristalino, caracterizado preferiblemente por las difracciones en el patrón de difracción de rayos X a los siguientes valores de 2-theta: 7,2, 8,1, 11,6, 12,2, 12,7, 13,2, 19,8, 21,9, 22,9 y/o espectros de IR que tienen picos de caracterización a 3425, 2964, 2715, 1775, 1628, 1516, 1476, 1328, 1069, 755 cm^{-1} ; y/ o un punto de fusión de 196-199°C.

Sin embargo, dentro del alcance de la invención se contemplan todos los polimorfos de bromhidrato de irbesartán, en particular las formas anhidras A y B, el procedimiento de su preparación mediante cristalización en acetona, así como formas con agua unida y su uso como medicamento o para fabricar una composición farmacéutica para tratar la hipertensión.

Por tanto, la presente invención proporciona procedimientos, sales de adición de ácido de bromhidrato cristalinas de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona y su uso tal como se especifica en las reivindicaciones independientes de los juegos adjuntos de reivindicaciones del Estado contratante designado, respectivamente. Se exponen realizaciones preferidas de la invención en las reivindicaciones dependientes de los juegos de reivindicaciones mencionados anteriormente.

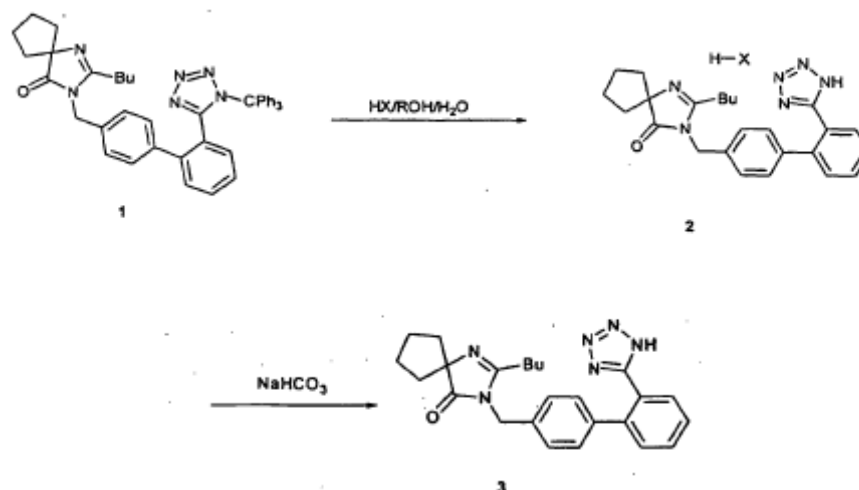
Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Difractograma de rayos X en polvo de la forma A de bromhidrato de irbesartán anhidro.

Figura 2. Difractograma de rayos X en polvo de la forma B de bromhidrato de irbesartán anhidro.

Descripción detallada de invención

Se da a conocer un nuevo procedimiento para la preparación de irbesartán, que avanza a través de la sal de hidroháluro de irbesartán (2) tal como se representa a continuación:



El derivado protegido de irbesartán es 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona que porta un grupo protector en el resto tetrazol, que puede ser cualquier grupo protector comúnmente usado, por ejemplo alquilo o (poli)arilalquilo, tal como t-t-butilo o difeniletilo. Los grupos protectores específicos se seleccionan de tritilo, terc-butilo, ciclohexilo, sec-butilo, i-pentilo, i-propilo, difenilmetilo, fenilmetilo, difeniletilo, feniletilo, difenilpropilo. En un caso particular se elimina un grupo tritil(trifenilmetilo) de 2-butil-3-[[2'-(1-(trifenilmetil)-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona (1) (tritil-irbesartán) en presencia de hidrácido halogenado, en la mezcla de disolvente orgánico miscible con agua y agua. La sal de hidroháluro de

irbesartán (2) así preparada se aísla y se recrystaliza en un disolvente apropiado, preferiblemente acetona, y se disuelve posteriormente en una mezcla (preferiblemente caliente) de disolvente orgánico miscible con agua (preferiblemente etanol) y agua y se neutraliza con una base inorgánica para convertirlo en irbesartán y se aísla mediante extracción o filtración. Opcionalmente, se cristaliza el producto, preferiblemente en etanol, para garantizar irbesartán (3) con una pureza superior al 99,7%.

La primera sal de hidrohaleuro de irbesartán aislada puede comprender impurezas presentes de la síntesis de irbesartán protegido y en particular trifenilmetanol y puede no ser más pura del 85%.

En el procedimiento de convertir irbesartán protegido o irbesartán en bromhidrato se forman diversos polimorfos. Entre ellos las formas A y B pueden formarse ambas a partir de acetona, y son ventajosas para el procedimiento de purificación de irbesartán en sal de adición de ácido y se convierten en irbesartán debido a la simple elección del disolvente, así como su cristalinidad.

La forma A de bromhidrato de Irbesartán se caracteriza por las difracciones en el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como en la figura 1 a los siguientes valores de 2-theta: 7,2, 8,1, 11,6, 12,2, 12,7, 13,2, 19,8, 21,9, 22,9, 25,5° (en particular 8,1, 11,6 y $22,9 \pm 0,2^\circ$); espectros de IR que tienen picos de caracterización a 3425, 2964, 2715, 1775, 1628, 1516, 1476, 1328, 1069, 755 cm^{-1} ; y un punto de fusión de 196-199°C. La forma B de bromhidrato de Irbesartán se caracteriza por las difracciones en el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como en la figura 2 a los valores de 2-theta: 7,0, 11,1, 12,8, 14,0, 15,3, 23,0, 27,1° (en particular 7,0, 14,0, 23,0 y $27,1 \pm 0,2^\circ$). La forma B de bromhidrato de irbesartán se forma tras la cristalización de la disolución menos concentrada en acetona sin agitación, en un rendimiento más bajo que la forma A.

Por tanto, cuando se disuelve bromhidrato de irbesartán en acetona en ebullición a concentraciones superiores a 120 mg/ml cristaliza la forma A mientras que en acetona a 25°C y concentraciones inferiores a 65 mg/ml cristaliza la forma B.

Cuando se purifica a través de la sal de clorhidrato se forma una forma caracterizada por los siguientes valores de 2-theta: 8,4, 8,8, 10,2, 11,9; 16,5, 17,6, 20,4, espectros de IR que tienen absorciones a: 3433, 2959, 1770, 1628, 1515, 1475, 1352, 1047, 752 cm^{-1} y p.f. de 190-192°C.

La purificación a través de esta forma A de sal de clorhidrato y sal de bromhidrato es ventajosa, porque comienza a formarse ya en la disolución de acetona en ebullición y por tanto se separa bien de las impurezas solubles en la acetona en ebullición.

Cuando se disuelve en medio fisiológico, esas sales se comportan de manera similar al irbesartán y se espera que presenten eficacia comparable como antihipertensivos, de modo que puedan usarse para fabricar una composición farmacéutica; preferiblemente para tratar la hipertensión.

El bromhidrato de irbesartán de partida precipita en agua o disolución acuosa, con unión de hasta el 10% en peso de agua; como hidrato con una cantidad de agua de alrededor de 3 moléculas por 2 moléculas de irbesartán que tras el secado se convierte en un hidrato que tiene aproximadamente 1 mol de agua por mol de irbesartán tal como se determina por el método de Karl Fischer (monohidrato), y tras la cristalización en disolvente no acuoso (por ejemplo acetona convertida) se obtiene en formas cristalinas anhidras. El bromhidrato de irbesartán con agua unida es menos electrostático que o bien la forma A o bien la B y es por tanto (debido a las menores interacciones no deseadas con excipientes y equipo de preparación de comprimidos) fácil de formular en una composición farmacéutica, especialmente cuando se desea una alta cantidad de irbesartán en un comprimido individual.

Se ha encontrado sorprendentemente que una etapa de recrystalización única adicional de o bien bromhidrato o bien clorhidrato de irbesartán en acetona proporciona una sal de hidrohaleuro de irbesartán de pureza que supera el 98,7% tal como se determina mediante HPLC. El rendimiento en la respectiva etapa de formación de sal de HCl es del 84% y de la sal de HBr del 87%, mientras que el posterior rendimiento de recrystalización es aproximadamente del 85%, proporcionando una sustancia que tiene una pureza que supera el 98,7% en el rendimiento global del 72-74%.

El procedimiento descrito es claramente ventajoso en comparación con la simple desprotección de tritil-irbesartán mediante un hidrácido halogenado que se añade en cantidad suficiente para la desprotección pero insuficiente para la formación de sal. Concretamente, la desprotección de un tritil-irbesartán siguiendo el mismo procedimiento sin embargo añadiendo sólo un ácido hasta pH = 2,5 o tras la adición de un exceso de un ácido y después de eso neutralizando con un álcali hasta pH = 7-7,5, tras la posterior concentración y precipitación en etanol proporciona irbesartán en un rendimiento del 30% y una pureza de aproximadamente el 93,3%.

Se ha encontrado que en particular la purificación a través de sales de HCl y HBr es viable, especialmente cuando

se usa una disolución acuosa concentrada o un gas. El uso de HBr es particularmente ventajoso, porque es menos corrosivo que el HCl, y está disponible comercialmente más concentrado.

Además, la purificación a través de la sal de HBr es ventajosa en la etapa posterior en la que esta sal se disuelve en una mezcla caliente de disolventes y se extrae, no sólo porque es más estable frente a la degradación (esto puede deberse al punto de fusión superior) sino particularmente por las ventajas tecnológicas y económicas debidas a la mejor solubilidad de la sal de bromhidrato en acetona en ebullición tal como se muestra mediante la siguiente tabla:

	Cantidad de acetona necesaria para disolver 1 g	Rendimiento de cristalización tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente
irbesartán	100 ml	80%
irbesartán HCl	15 ml	84%
irbesartán HBr	6 ml	87%

Además, una técnica de purificación robusta permite el uso de tritil-irbesartán de pureza de tan sólo el 75%, y todavía produce irbesartán de pureza excepcional (superior al 99,8%). Basándose en este hecho, por tanto la síntesis de irbesartán global se simplifica considerablemente, debido a que no se requiere la purificación adicional de tritil-irbesartán, proporcionando así irbesartán excepcionalmente puro con gastos reducidos.

El procedimiento de purificación preferido de la invención comprende las siguientes etapas:

En la primera etapa, se disuelve tritil-irbesartán (1) en la mezcla de disolvente orgánico miscible con agua y agua, en la que el disolvente orgánico puede seleccionarse de alcoholes inferiores, ácidos carboxílicos, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, THF, acetona o mezcla de los mismos; preferiblemente alcoholes, más preferiblemente metanol o etanol; pueden mezclarse el disolvente orgánico y el agua en cualquier razón en la que el hidroháluro de irbesartán sigue siendo soluble, preferiblemente dos partes de disolvente por una parte de agua. A esta disolución se le añade hidrácido halogenado HX, en la que X representa ión haluro Cl, Br, I; preferiblemente HBr, preferiblemente como una disolución acuosa concentrada, pero puede añadirse también como gas. Se añade el hidrácido halogenado en una razón de desde 1 hasta 10, preferiblemente de 3 equivalentes molares; preferiblemente en un exceso de 3 veces. Mediante esto, el pH de la mezcla de reacción debe estar entre 0 y 3, más preferiblemente para garantizar la completa conversión entre 0 y 2, y específicamente por debajo de 2 (por ejemplo 0,5-1,9). La temperatura a la que se realiza la reacción debe estar en el intervalo de desde -80 hasta 160°C, preferiblemente desde 0 hasta 50°C; más preferiblemente desde 20 hasta 35°C.

Se concentra la mezcla de reacción para eliminar completa o parcialmente los disolventes orgánicos, y la suspensión acuosa resultante se agita a temperatura ambiente para lograr un máximo rendimiento, entonces se filtra para recoger la sal de hidroháluro de irbesartán.

En la siguiente etapa se recrystaliza la sal de hidroháluro de irbesartán en el disolvente adecuado tal como acetona, THF, 2-metil-THF, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, preferiblemente acetona.

En la etapa posterior del procedimiento se disuelve la sal de hidroháluro de irbesartán en la mezcla de disolvente orgánico miscible con agua y agua, en la que el disolvente orgánico se selecciona de alcoholes inferiores, ácidos carboxílicos, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano, THF, acetona o mezclas de los mismos; preferiblemente alcoholes, más preferiblemente metanol o etanol; pueden mezclarse el disolvente orgánico y el agua en cualquier razón en la que el hidroháluro de irbesartán sigue siendo soluble, preferiblemente dos partes de disolvente por una parte de agua; a esta disolución se le añade disolución acuosa de una base inorgánica seleccionada de carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidróxidos, alcóxidos, preferiblemente hidrogenocarbonatos, más preferiblemente NaHCO₃. Dependiendo de la concentración, se forma o bien una suspensión o bien una disolución de irbesartán.

Tras la concentración opcional, pueden filtrarse los sólidos y recrystalizarse en etanol para proporcionar irbesartán de pureza superior al 99,7%.

En otra realización de la invención, puede extraerse la suspensión de irbesartán con diclorometano u otro disolvente adecuado, se concentran las fases orgánicas para dar un jarabe incoloro que se disuelve en etanol en ebullición y se

deja cristalizar para proporcionar irbesartán de pureza superior al 99,7%.

En otra realización de la invención, puede añadirse diclorometano u otro disolvente adecuado a la disolución de sal de hidrohaluro de irbesartán en los medios mencionados anteriormente. A este sistema difásico, se le añade una disolución con agitación vigorosa de una base inorgánica. Se separan las fases; se concentra la fase orgánica para proporcionar el jarabe incoloro que se disuelve en etanol en ebullición y se deja cristalizar para proporcionar irbesartán de pureza superior al 99,7%.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar aspectos de la presente invención, y no pretenden limitar o definir la presente invención de ninguna manera. La pureza tal como se usa en esta memoria descriptiva se determina mediante HPLC y se define como la razón de área del área de irbesartán total. En particular puede determinarse si se somete la mezcla a una cromatografía en una columna C18 y usando agua/acetonitrilo y tampón fosfato (pH 2,5) como eluyente. Se registraron los difractogramas de rayos X en polvo con un difractómetro X'Pert PRO MPD; radiación de CuK α y se entiende que la intensidad de las señales de difracción pueden variar como función del partícula de la muestra o la orientación, y que las difracciones registradas en condiciones diferentes, es decir diferentes difractómetros pueden diferir en tanto como $\pm 0,2^\circ$ 2-theta, pero preferiblemente no más de $\pm 0,1^\circ$ 2-theta. Para explicar esta variabilidad se permiten márgenes de error de $\pm 0,2^\circ$ 2-theta cuando se comparan patrones de difracción, sin embargo en este caso la mayoría de estos picos característicos deben compararse cuando los márgenes de error no se solapan. Se registraron los espectros de IR con un instrumento Nicolet Nexus FT-IR, se establecieron los puntos de fusión mediante un instrumento Mettler Toledo DSC822.

Ejemplo 1.

A una disolución del compuesto 1 (13,93 g) en la mezcla de 240 ml de etanol/agua (2:1), se le añadieron 4,6 ml de HCl conc. (36%) y se agitó a t.a. durante 3 horas. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado a vacío para eliminar el etanol. Se agitó el concentrado a t.a. durante 2 h, para formar un precipitado blanco que se recogió mediante filtración y se recrystalizó en acetona. Se disolvió el producto cristalino en una mezcla de 120 ml de etanol/agua (2:1), a la que se le añadió una disolución de 1,46 g de NaHCO₃ en 70 ml de agua y se agitó a t.a. durante 60 min. Se extrajo la suspensión con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml), se recogieron las fases orgánicas y se concentraron. Se disolvió el residuo aceitoso en 60 ml de etanol en ebullición, y entonces se dejó cristalizar. Entonces se filtró el producto cristalino y se secó proporcionando 5,48 g de irbesartán (99,96% en área; valoración: 99,8%).

Ejemplo 2.

A una disolución del compuesto 1 (13,93 g) en la mezcla de 240 ml de etanol/agua (2:1), se le añadieron 7,0 ml de HBr conc. (45%) y se agitó a t.a. durante 3 horas. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado a vacío para eliminar el etanol. Se agitó el concentrado a t.a. durante 2 h, para formar un precipitado blanco que se recogió mediante filtración y se recrystalizó en acetona. Se disolvió el producto cristalino en una mezcla de 120 ml etanol caliente/agua (2:1) y 150 ml de CH₂Cl₂. Se agitó el sistema difásico vigorosamente mientras que se calentaba a temperatura de reflujo, entonces se añadió una disolución de 1,46 g de NaHCO₃ en 70 ml agua. Se separaron las fases, se extrajo la disolución acuosa con CH₂Cl₂ caliente (2 x 150 ml), se recogieron las fases orgánicas y se concentraron. Se disolvió el residuo aceitoso en 60 ml de etanol en ebullición, y entonces se dejó cristalizar. Entonces se filtró el producto cristalino y se secó proporcionando 5,42 g de irbesartán (99,83% en área; valoración: 99,7%).

Ejemplo 3

A una disolución del compuesto 1 (13,93 g) en la mezcla de 240 ml de etanol/agua (2:1), se le añadieron 4,6 ml de HCl conc. (36%) y se agitó a t.a. durante 3 horas. Se filtró la suspensión; se neutralizó el filtrado con NaHCO₃ hasta que el pH de la suspensión es de 7-7,5. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración proporcionando 1,35 g de irbesartán de mala calidad (34% en área).

Ejemplo 4

A una disolución del compuesto 1 (13,93 g) en la mezcla de 240 ml de etanol/agua (2:1), se le añadieron 2,2 ml de HCl conc. (36%) y se agitó a t.a. durante 5 horas. Se filtró la suspensión; se neutralizó el filtrado con NaHCO₃ hasta que el pH de la suspensión es de 7-7,5. Se extrajo la suspensión dos veces con 150 ml de CH₂Cl₂, se concentraron las fases orgánicas y se indujo la cristalización mediante adición de etanol proporcionando 2,83 g de irbesartán (93,3% en área).

Ejemplo 5

Se disolvió clorhidrato de irbesartán de partida (10,52 g, 89,26% en área) en acetona en ebullición (160 ml) y se agitó de manera continua en acetona en ebullición hasta que se forma un precipitado blanco fino. Tras enfriar hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración proporcionando 7,89 g de clorhidrato de irbesartán (99,8% en área).

5 IR (picos característicos): 3433, 2959, 1770, 1628, 1515, 1475, 1352, 1047, 752 cm^{-1} p.f. 190-192°C.

Ejemplo 6

Se disolvió bromhidrato de irbesartán de partida (11,88 g, 88,42% en área) en acetona en ebullición (80 ml) y se agitó de manera continua en acetona en ebullición hasta que se forma un precipitado blanco fino. Tras enfriar hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración proporcionando 9,08 g de la forma A de bromhidrato de irbesartán (98,8% en área).

10

IR (picos característicos): 3425, 2964, 2715, 1775, 1628, 1516, 1476, 1328, 1069, 755 cm^{-1} p.f. 196-199°C.

Ejemplo 7

Se disolvió bromhidrato de irbesartán de partida (12,86 g, 89,32% en área) en acetona en ebullición (200 ml) y se dejó enfriar instantáneamente hasta t.a. sin agitación. Tras enfriar hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración proporcionando 8,57 g de la forma B de bromhidrato de irbesartán (98,8% en área).

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento que comprende las siguientes etapas:
 - a) convertir irbesartán protegido en sal de hidroháluro de irbesartán;
 - b) aislar dicha sal de hidroháluro de irbesartán; y
 - 5 c) convertir dicha sal de hidroháluro de irbesartán aislada en irbesartán.
2. Procedimiento para la fabricación de irbesartán con una pureza superior al 99,6% caracterizado porque irbesartán o un derivado protegido del mismo se convierte en una sal de adición de ácido de hidroháluro aislada, con lo cual dicha sal de adición de ácido de hidroháluro se convierte en irbesartán.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el derivado protegido de irbesartán es 2-n-butil-3-
10 [[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona, que porta un grupo protector en el tetrazol.
4. Procedimiento para la síntesis de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
 - a) proporcionar una disolución o suspensión de 2-n-butil-3-[[2'-(trilitetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-
15 diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en una mezcla de un disolvente orgánico miscible con agua y agua;
 - b) añadir hidroháluro a la misma hasta que el pH está entre 0 y 3;
 - c) aislar hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida;
 - 20 d) (opcionalmente) recristalizar dicho hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona
 - e) disolver el hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona obtenido en una mezcla de un disolvente orgánico miscible con agua y agua;
 - f) añadir una disolución acuosa de una base a la misma; y
 - g) aislar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida; o
 - 25 h) extraer 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona con el disolvente no miscible con agua; y
 - i) aislar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida mediante la eliminación del disolvente o la adición de un antidisolvente, que se mezcla con dicho disolvente no miscible con agua.
- 30 5. Procedimiento para convertir hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona, que tiene una pureza inferior al 90% tal como se mide mediante HPLC, en 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona que tiene una pureza superior al 99% tal como se mide mediante HPLC, caracterizado por comprender las etapas:
 - a) cristalizar hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona
35 en acetona;
 - b) disolver dicho hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en una mezcla de un alcohol y agua en la que la razón de alcohol con respecto a agua es de entre 3 y 1;
 - c) añadir una disolución acuosa de una base orgánica o inorgánica a la misma en cantidad suficiente para producir 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona; y
 - 40 d) extraer 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona con un disolvente

no miscible con agua; y

e) aislar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en forma sólida mediante la eliminación del disolvente o la adición de un antidisolvente que se mezcla con dicho disolvente no miscible con agua.

- 5 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el hidroháluro es bromhidrato.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en el que el disolvente no miscible con agua se selecciona de CH_2Cl_2 , CCl_4 y CHCl_3 y/o en el que el disolvente orgánico miscible con agua se selecciona de alcoholes, ácidos carboxílicos, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano y THF.
- 10 8. Uso de la sal de adición de ácido de hidroháluro de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona en el procedimiento para fabricar 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona.
- 15 9. Uso según la reivindicación 8, en el que la sal de adición de ácido de hidroháluro es una sal de adición de ácido de bromhidrato.
10. Sal de adición de ácido de bromhidrato cristalina de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona.
- 20 11. Sal de adición de ácido de bromhidrato cristalina de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona que tiene las difracciones más características en el patrón de difracción de rayos X a los siguientes valores de 2-theta: 8,1, 11,6, 22,9 $\pm$ 0,2°, o que se caracteriza por difracciones en el patrón de difracción de rayos X a los siguientes valores de 2-theta: 7,2, 8,1, 11,6, 12,2, 12,7, 13,2, 19,8, 21,9, 22,9 $\pm$ 0,1°.
- 25 12. Sal de adición de ácido de bromhidrato cristalina de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona que tiene las difracciones más características en el patrón de difracción de rayos X a los siguientes valores de 2-theta: 7,0, 14,0, 23,0, 27,1 $\pm$ 0,2°, o que se caracteriza por difracciones en el patrón de difracción de rayos X a los siguientes valores de 2-theta: 7,0, 11,1, 12,8, 14,0, 15,3, 23,0, 27,1 $\pm$ 0,1°.
- 30 13. Procedimiento para la fabricación de una sal de adición de ácido de bromhidrato de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona que contiene desde el 0 hasta el 10% en peso de agua caracterizado por la precipitación en acetona acuosa.
14. Procedimiento para la fabricación de una sal de adición de ácido de bromhidrato cristalina de 2-n-butil-3-[[2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1.3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona caracterizado por la cristalización en un disolvente seleccionado de: acetona, THF, 2-metil-THF, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol, propanol, 2-propanol o mezcla de los mismos.
- 35 15. Uso de una sal de adición de ácido de bromhidrato de irbesartán según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12 que tiene una pureza que supera el 98,7% para la fabricación de un medicamento para tratar disfunciones cardiovasculares.

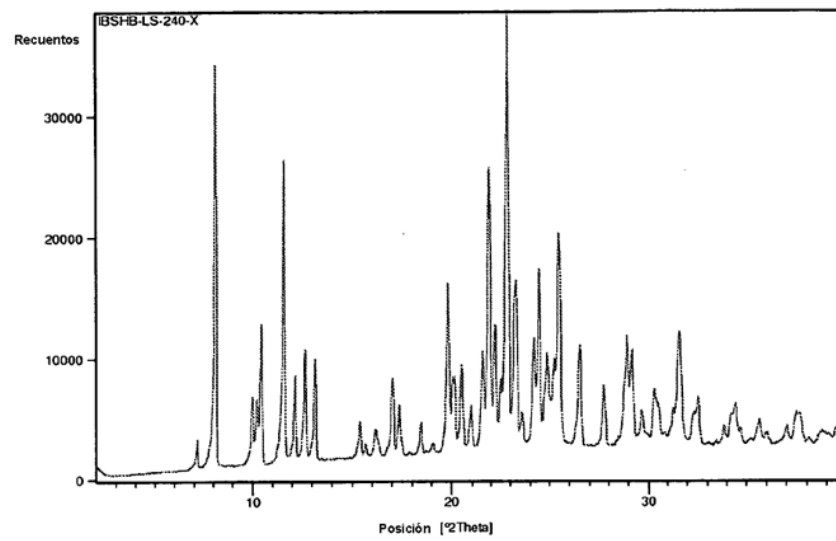


Figura 1

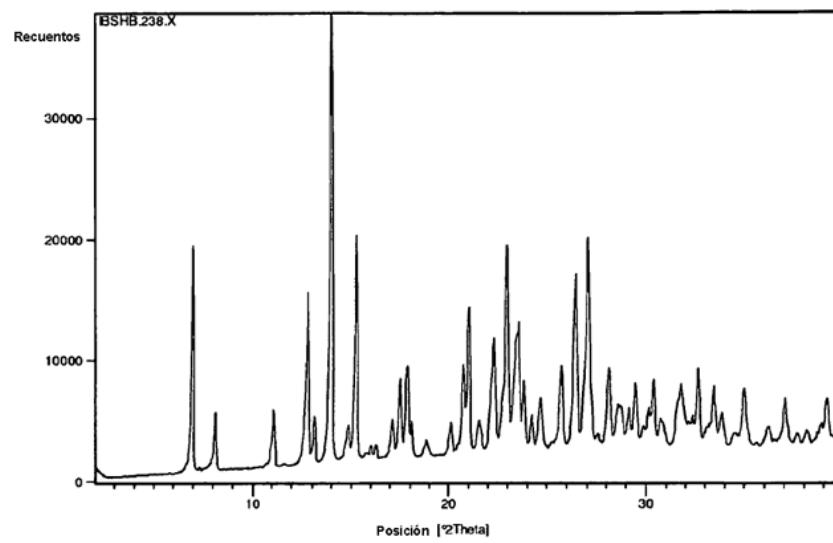


Figura 2