

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 678**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08773249 .1**
96 Fecha de presentación: **08.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176235**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il]metil]bifenil-2-carboxílico (telmisartán)**

30 Prioridad:
09.07.2007 CZ 20070457

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2012

73 Titular/es:
**ZENTIVA, K.S.
U KABELOVNY 130 DOLNI MECHOLUPY
102 37 PRAHA 10, CZ**

72 Inventor/es:
**STACH, Jan;
RADL, Stanislav;
CINIBULK, Josef;
STRELEC, Ivo y
JARRAH, Kamal**

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

ES 2 386 678 T3

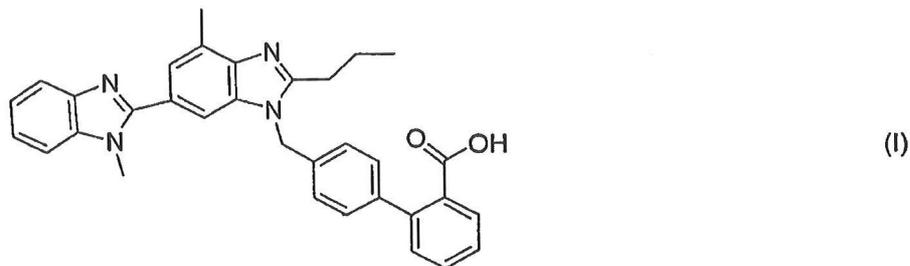
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de preparación de 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il] metil] bifenil-2-carboxílico (telmisartán)

Sector de la invención

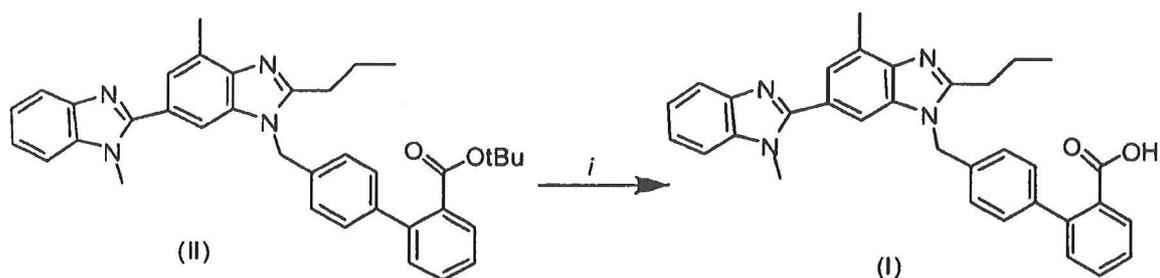
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de preparación de 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il] metil] bifenil-2-carboxílico (telmisartán) (I)



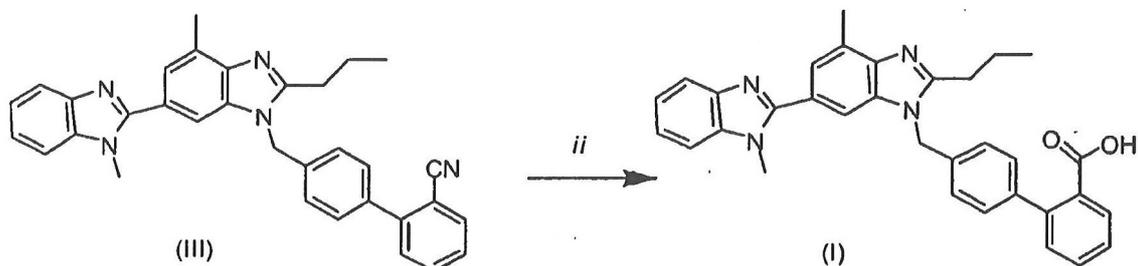
El telmisartán pertenece al grupo de antagonistas de la angiotensina II, que están siendo utilizados terapéuticamente como medicamentos para el sistema cardiovascular, especialmente para controlar la tensión sanguínea alta. En 1998, fue introducido en el mercado por Boehringer Ingelheim, una forma de dosificación de telmisartán bajo la marca registrada Micardis[®]. Este grupo comprende medicamentos importantes tales como el losartán (Cozaar[®]), irbesartán (Avapro[®]), o valsartán (Diován[®]). Sin embargo, a diferencia de estas sustancias, el telmisartán presenta mayor eficacia, incluso en las últimas horas del intervalo de administración.

Antecedentes de la invención

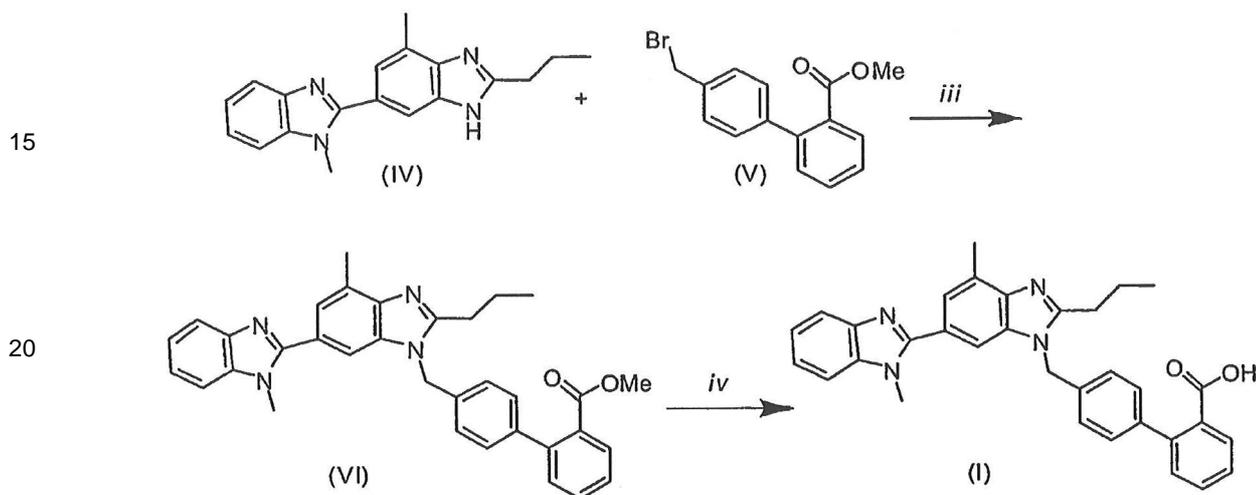
El telmisartán (I) se prepara según la patente original de Boehringer Ingelheim (US 5.591.762) a partir del éster terc-butílico de telmisartán (II). La hidrólisis utiliza ácido trifluoroacético en el solvente tóxico N, N-dimetilformamida.



Según otra patente solicitada por la misma compañía (US 2004 236113), la preparación tuvo problemas y, por esta razón, ese procedimiento se reemplazó por la hidrólisis del nitrilo (III) correspondiente. Sin embargo, durante la hidrólisis realizada con hidróxido de potasio en etilenglicol se utiliza una temperatura alta (160 °C), lo que provoca oscurecimiento del producto, que debe ser posteriormente purificado mediante carbón activado. Además, en la producción de varias toneladas, la demanda de energía sería considerablemente alta.



En una solicitud más reciente de Cipla (WO 2005/108375) se combinaron las dos últimas etapas de síntesis (iii + iv) y se aisló el telmisartán después de la hidrólisis alcalina mediante acidificación de la mezcla de reacción en agua o la extracción con diclorometano y precipitación con acetona. Ambas formas de aislamiento resultan inadecuadas para la producción industrial. El aislamiento de telmisartán en forma cristalina A a partir de agua o soluciones acuosas de disolventes orgánicos es muy difícil porque se forma un producto apenas filtrable. La extracción del producto con diclorometano y precipitación con acetona da lugar a un producto bien filtrable, pero la utilización de diclorometano es prácticamente imposible desde el punto de vista de la protección del medio ambiente.



Otro procedimiento, descrito por el Dr. Reddy (WO 2006/044754), comienza con hidrocloreto de éster metílico de telmisartán, que se hidroliza para producir la sal de potasio de telmisartán, que después se acidifica en acetonitrilo acuoso; después del aislamiento se cristaliza a partir de una mezcla de diclorometano/metanol y finalmente a partir de metanol solo y se utiliza un aparato de presión para la disolución en metanol a una temperatura superior a su punto de ebullición (80 °C). El resultado de este complejo procedimiento, que manifiesta las deficiencias mencionadas anteriormente, es un bajo rendimiento del producto.

El procedimiento de Teva (WO 2006/044648) es similar, en muchos aspectos, al procedimiento de Cipla mencionado anteriormente, en el que también se combinan las dos últimas etapas de la síntesis. El procedimiento comprende separaciones de fase, que dan lugar a bajos rendimientos (69% - 80%), además de ser más engorroso.

La matriz comienza a partir del éster terc-butílico de telmisartán (II), que se convierte primero en dihidrocloruro de telmisartán, que a su vez, mediante la acción de amoníaco acuoso en metanol, proporciona telmisartán con un bajo rendimiento total de 73%.

5 Descripción de la invención

El objeto de la invención es un procedimiento mejorado de preparación de ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il] metil] bifenil-2-carboxílico (telmisartán) (I). La esencia consiste en el sorprendente hallazgo de que la filtrabilidad de la forma cristalina A de telmisartán en alcoholes depende del contenido de agua, y por tanto su mejor separación es a partir de un disolvente anhidro. Además, se ha encontrado, sorprendentemente, que su filtrabilidad puede mejorarse mediante la presencia de sales de potasio de ácidos carboxílicos, que además aumentan significativamente el rendimiento del proceso. Además, la utilización de ácidos carboxílicos para la obtención de telmisartán a partir de su sal de potasio proporciona muy buena pureza del producto.

15

A continuación sigue una descripción detallada de la invención:

Boehringer Ingelheim describió en la patente de EE.UU. No. 6 410 742, la preparación del nuevo polimorfo B, que, se dice, tiene mejor filtrabilidad que la forma A descrita originalmente. Sin embargo, el experimento de comparación comprende cristalización a partir de etanol, en el que el telmisartán se convierte en una sal de amonio mediante amoníaco acuoso y entonces se cristaliza mediante la adición de ácido acético. De esta manera, durante la cristalización, el sistema comprende 2,5% de agua, lo que perjudica sustancialmente la filtrabilidad. En nuestro caso se ha encontrado, sorprendentemente, que el contenido de agua en etanol es de importancia clave para la filtrabilidad de la mezcla de reacción. Se ha demostrado que la filtrabilidad depende, en gran medida, del contenido de agua tanto como de las sales inorgánicas. Se realizó un experimento donde el tiempo de filtración del producto se midió en las mismas condiciones en dependencia del contenido de agua y de sales inorgánicas (el final de la filtración se midió como la desaparición de la fase solvente sobre cristales aspirados) (Tabla 1). La cristalización se realizó mediante la adición de ácido acético o ácido fórmico a una solución etanólica o metanólica de sal de amonio o potasio de telmisartán según la patente US 6.410.742.

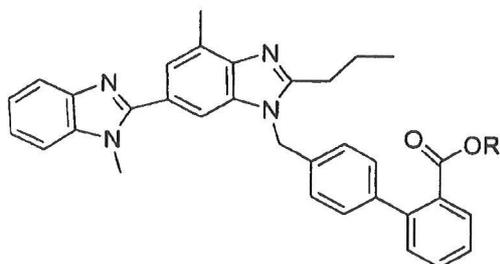
30

Peso de telmisartán	Disolvente	Contenido de agua	Contenido de sal inorgánica (sal/telmisartán)	Tiempo de filtración (minutos)	Rendimiento
10 g	etanol	2,5% (US 6410742)	(acetato de amonio) 23%	10	90%
10 g	etanol	10%	(acetato de amonio) 23%	155	91%
10 g	etanol	1%	(acetato de amonio) 23%	5	89%
10 g	etanol	0,1%	(acetato de amonio) 23%	2	87%
10 g	metanol	2,5%	(acetato de amonio) 23%	11	91%
10 g	metanol	1%	(acetato de potasio) 66%	2	95%
10 g	metanol	1%	(acetato de potasio) 90%	2	97%
10 g	metanol	0,5%	(acetato de potasio) 66%	1	95%

La tabla muestra que a escala industrial la cantidad de agua y de sales inorgánicas será el parámetro principal del procedimiento. La cantidad de agua tiene un impacto importante sobre la filtrabilidad del producto y un incremento en la cantidad de sales de potasio de ácidos carboxílicos reduce la solubilidad de telmisartán y, por tanto, tiene un efecto positivo sobre el rendimiento del proceso. Si la preparación de telmisartán comienza con el éster metílico correspondiente, esto también es esencial para obtener un producto que no contenga sustancias inorgánicas. Por tanto, las sales inorgánicas utilizadas deben mostrar una alta solubilidad en los alcoholes utilizados.

Consecuentemente, la presente invención da a conocer un procedimiento de preparación de la forma cristalina A de telmisartán, en el que se adiciona un ácido carboxílico de fórmula general $R^1\text{COOH}$, en la que R^1 es el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , a una solución de sal de potasio de telmisartán en un alcohol de fórmula $R^2\text{OH}$ con un contenido de agua inferior a un 2%, en la que R^2 es etilo o metilo.

Preferentemente, la sal de potasio de telmisartán se obtiene mediante hidrólisis de un éster alquílico de fórmula general (VIII)



(VIII)

en la que R es metilo o etilo, con hidróxido de potasio en un alcohol de fórmula R^2OH , donde R^2 es etilo o metilo.

- 5 Es útil si la sal de potasio de telmisartán se obtiene mediante la neutralización de telmisartán con hidróxido de potasio.

Preferentemente, el contenido de sal de potasio del ácido carboxílico R^1COOH obtenida, expresado como relación en peso sal/telmisartán debe ser de un 20% a un 150% durante la cristalización.

- 10 El presente procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, está caracterizado porque se utiliza ácido acético o ácido fórmico como ácido carboxílico.

Preferentemente, el contenido de agua en el sistema es inferior a un 1%.

- 15 En una realización, la presente invención da a conocer un procedimiento de preparación de la forma cristalina A de telmisartán, caracterizado porque se calienta un éster de telmisartán (VIII) en metanol con un contenido de agua inferior a un 1% en peso junto con hidróxido de potasio hasta la temperatura de ebullición de 12 a 48 horas, se añade a la solución ácido acético o fórmico y después de enfriar se separa la forma cristalina A.

- 20 Preferentemente, el telmisartán de forma A se cristaliza a una temperatura de -10 a $+10$ °C.

- 25 Es conveniente seleccionar una proporción de telmisartán, hidróxido de potasio y ácido fórmico o acético de manera tal que la relación en peso de la sal de potasio resultante del ácido orgánico seleccionado con relación al telmisartán resultante es de 1:2 a 6:5.

- 30 En el curso de los experimentos se halló que la hidrólisis de éster metílico de telmisartán puede realizarse más convenientemente con hidróxido de potasio en metanol anhidro, después que la reacción se completa, la forma cristalina A del telmisartán se obtiene por adición de ácido acético o fórmico. Aunque el producto comprende una cantidad considerable de acetato o formiato de potasio, se halló que la reacción proporciona el producto con un bajo contenido de acetato o formiato de potasio expresado por un bajo contenido de ceniza de sulfato. Tal modo de realizar la reacción cumple entonces con los requisitos para realizar una síntesis a escala industrial

- 35 La invención se explicará de manera más detallada en los ejemplos siguientes. Estos ejemplos, que ilustran el mejoramiento del procedimiento según la presente invención, son de un carácter solamente ilustrativo y no limitan el alcance de la invención en ningún aspecto.

Ejemplos

- 40 Ejemplo 1

Ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1-il] metil] bifenil-2-carboxílico (telmisartán). Se sometió a reflujo metiléster de Telmisartán (VI) (40 g.) en metanol (440 ml) con hidróxido de potasio (14,9 g) durante 24 horas. A la solución en ebullición, se añadieron metanol (240 ml) y luego ácido acético (45,5 g).

Mientras estaba en ebullición, la mezcla se agitó durante 1 hora más, después se enfrió a 4 °C, dentro del plazo de 1 hora el producto fue aspirado y lavado con metanol (2 x 80 ml). Después de secar a la temperatura de laboratorio (24 h) se obtuvieron 35,18 g (90%) del producto.

5 Evaluación analítica

Pureza HPLC: 99,90%,

Contenido de disolventes residuales: metanol (por debajo del límite de detección) ácido acético (360 ppm)

10

Contenido de titulación: 100,9%

Contenido de ceniza de sulfato: 0,04%

DSC: Forma A

15 Ejemplo 2

Ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il] metil]bifenil-2-carboxílico (telmisartán)

20 Metiléster de telmisartán (VI) (20 g) se sometió a reflujo en metanol (300 ml) con hidróxido de potasio (7 g) durante 24 h. Después de la adición de ácido fórmico (17 g) y después de enfriar a 4 °C, dentro del plazo de 1 hora el producto fue aspirado y lavado con metanol (2 x 80 l). Después de secar a temperatura de laboratorio (24 h) se obtuvieron 18,7 g (96%) del producto.

Ejemplo 3

25

Ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il] metil]bifenil-2-carboxílico (telmisartán)

30 Metiléster de telmisartán (VI) (20 kg) se sometió a reflujo en metanol (400 l) con hidróxido de potasio (7 kg) durante 24 h. Después de la adición de ácido acético (20 kg) y después de enfriar a 4 °C, dentro del plazo de 1 hora el producto fue aspirado y lavado con metanol (2 x 80 ml). Después de secar a temperatura de laboratorio (24 h) se obtuvieron 18.5 kg (95 %) del producto.

Ejemplo 4

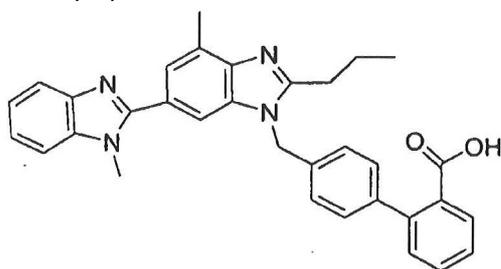
35 Ácido 4'-[[4-metil-6-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-propil-1H-bencimidazol-1il] metil]bifenil-2-carboxílico (telmisartán)

40 Metiléster de telmisartán (40 g) se sometió a reflujo en metanol (240 ml) con hidróxido de potasio (14,9 g) durante 24 h. A la solución en ebullición se le añadió metanol (240 ml) y luego ácido acético (45,5 g). Después de enfriar el producto a 4 °C, dentro del plazo de 1 hora el producto fue aspirado y lavado con metanol (2 x 80 ml). Después de secar a temperatura de laboratorio (24 h) se obtuvieron 36 g (92%) del producto.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de la forma cristalina A de telmisartán (I)

5

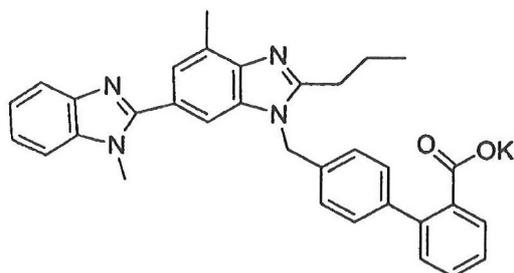


(I)

10

caracterizado porque se añade un ácido carboxílico de fórmula general R^1COOH , en la que R^1 es el átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 a una solución de la sal de potasio de telmisartán (VII)

15



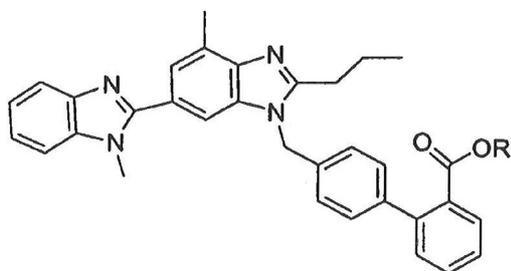
(VII)

20

en un alcohol de fórmula R^2OH con un contenido de agua inferior a un 2%, en la que R^2 es etilo o metilo.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de potasio de telmisartán se obtiene mediante hidrólisis de un éster alquílico de telmisartán de fórmula general (VIII)

25



(VIII)

30

en la que R es metilo o etilo, con hidróxido de potasio en un alcohol de fórmula R^2OH , donde R^2 es etilo o metilo.

35

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de potasio de telmisartán se obtiene mediante neutralización de telmisartán de fórmula (I) con hidróxido de potasio.

40

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido de la sal de potasio obtenida de ácido carboxílico R^1COOH , expresado como la relación en peso de sal / telmisartán, es de un 20% a un 150% durante la cristalización.

45

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza ácido acético o ácido fórmico como ácido carboxílico.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido de agua en el sistema es inferior a un 1%.

50

7. Procedimiento de preparación de la forma cristalina A del telmisartán (I), caracterizado porque se calienta un éster de telmisartán (VIII) en metanol con contenido de agua inferior a un 1% en peso junto con hidróxido de potasio a la temperatura de ebullición durante 12 a 48 horas, se adiciona a la solución ácido fórmico o acético y se separa el producto cristalino de forma A después del enfriamiento.

8. Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque el telmisartán de forma A cristaliza a una temperatura de - 10 a + 10 °C.
9. Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque la proporción de telmisartán, hidróxido de potasio y ácido fórmico o acético se selecciona de manera tal que la relación en peso de la sal de potasio resultante del ácido orgánico seleccionado con respecto al telmisartán resultante es de 1:2 a 6:5.

5