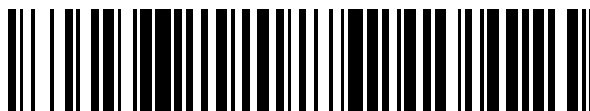


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 103**

51 Int. Cl.:

C07D 235/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10727386 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2445888**

54 Título: **Proceso para preparar telmisartán**

30 Prioridad:

22.06.2009 EP 09163351

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.11.2013

73 Titular/es:

**INKE, S.A. (100.0%)
Pol. Ind. Can Pelegri - C. Argent 1
08755 Castellbisbal (Barcelona), ES**

72 Inventor/es:

**SINGH, SANTOSH;
JOSHI, ANIL y
NEWADKAR, RAVINDRANATH**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 428 103 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

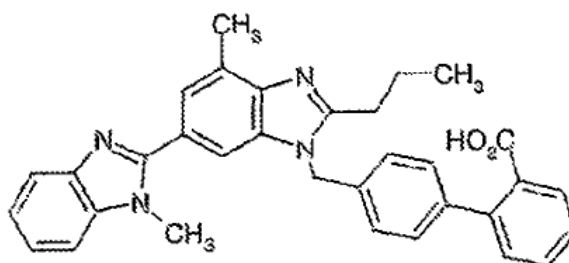
Proceso para preparar telmisartán

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de la hidrólisis de compuestos de fórmula general I, en los que R es un éster terc-butílico (Ia), o sales del mismo. Preferiblemente, la presente invención da a conocer la preparación de telmisartán a través de la hidrólisis de nuevas sales orgánicas de compuestos de fórmula general I, particularmente en la que R es un éster terc-butílico (Ia). La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de estas nuevas sales orgánicas, en particular en las que un R es un éster terc-butílico (Ia), y su utilización en la preparación de telmisartán.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

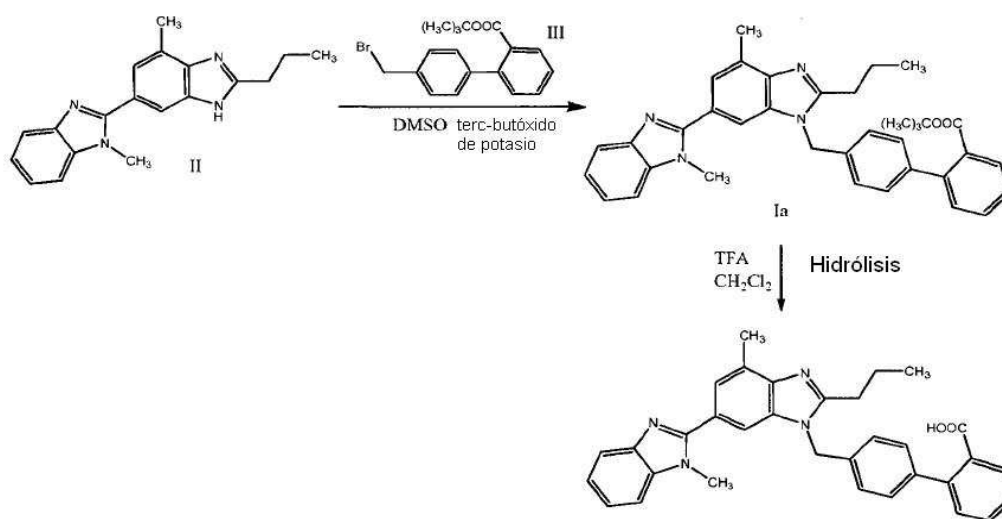
[0002] El telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión. Su nombre químico es el ácido 4'-[2-n-propil-4-etil-6-(1-metilimidazol-2-il)benzimidazol-2-il]-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura:



Telmisartán

[0003] El telmisartán se suministra en general en forma de ácido libre. Se caracteriza por su muy escasa solubilidad en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal entre pH 1 y 7.

[0004] El telmisartán fue descrita por primera vez por la patente europea EP 0 502 314 B1 de Boehringer Ingelheim. Esta patente da a conocer la preparación del telmisartán mediante la reacción de 2-n-propil-4-etil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol (II) con 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de terc-butilo (III) y la posterior hidrólisis, termólisis o hidrogenólisis del compuesto Ia. El J. Med. Chem. 1993, 36, 4040-4051 describe la preparación de telmisartán mediante la hidrólisis de la función de éster terc-butílico utilizando ácido trifluoroacético (TFA) y diclorometano como disolvente de reacción. El telmisartán se obtiene después de separación cromatográfica como un sólido blanco (esquema 1).



Esquema 1

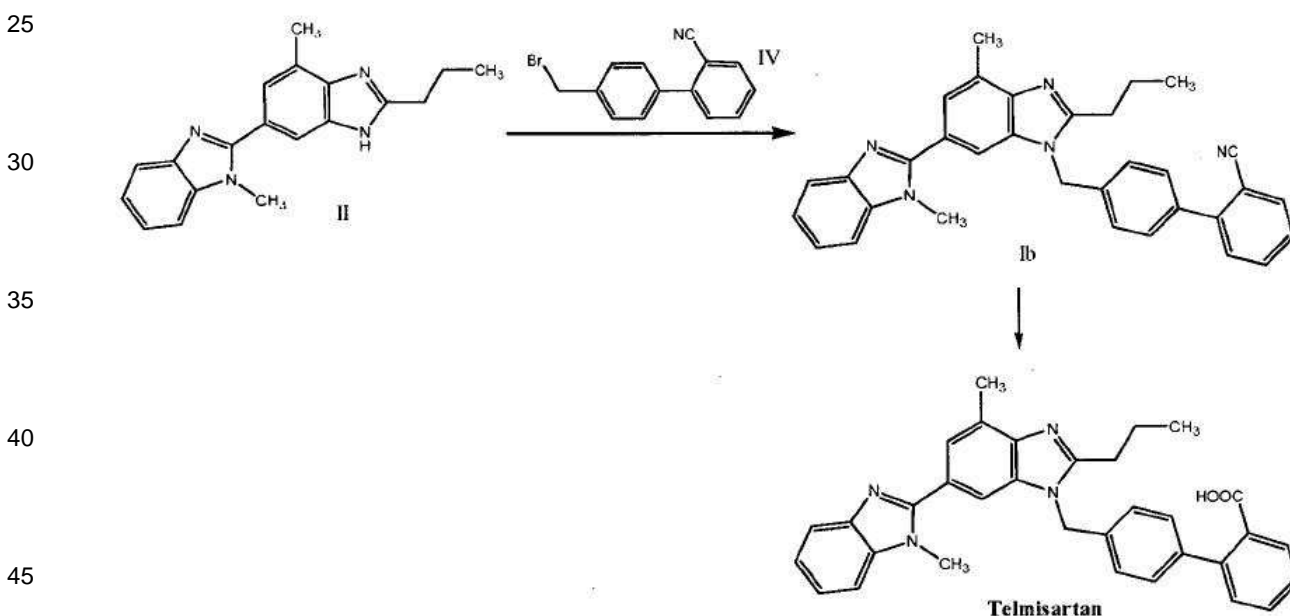
Telmisartan

[0005] Se ha observado que el proceso del esquema 1 presenta diversas desventajas en la fabricación industrial de un compuesto farmacéutico, tales como tiempos de reacción largos, pureza baja del compuesto resultante y la utilización de productos químicos peligrosos, tales como el ácido trifluoroacético.

5 [0006] Además, tal como se describe en J Med. Chem. 1993, 36, 4040-4051, es necesaria la cromatografía en columna a efectos de obtener el telmisartán puro. Este proceso consume tiempo y consecuentemente no es económico ya que el rendimiento obtenido es bajo y no es útil a escala industrial.

10 [0007] El documento EP 1 144 386 B1 da a conocer polimorfos de telmisartán, particularmente la forma polimórfica B, mezclas polimórficas y su preparación. La descripción se refiere al hecho de que la forma A, obtenida según la patente base, es difícil de filtrar, requiere un tiempo muy largo de secado y muestra una fuerte dependencia a la carga electrostática.

15 [0008] La solicitud de patente china CN 1412183 describe un proceso alternativo para la preparación de telmisartán que incluye reaccionar el 2-n-propil-4-metil-6-(1'-metil-benzimidazol-2'-il)benzimidazol (II) con 4-bromometil-2'-cianobifenilo (IV), seguido de la hidrólisis del grupo ciano (compuesto Ib) para producir telmisartán. En el ejemplo 3 de esta solicitud, la hidrólisis del grupo ciano del compuesto Ib se realiza con un exceso volumétrico de dos veces de ácido clorhídrico concentrado (por ejemplo, 300 ml) por 0,05 moles del derivado ciano-telmisartán a una temperatura de 100°C, que no es un proceso ecológico. Finalmente, tras la cristalización del telmisartán crudo a partir de N,N-dimetilformamida (DMF), se obtuvo un material con una pureza del 99,0 %, que es insuficiente para fines farmacéuticos. Este proceso se representa en el esquema 2.

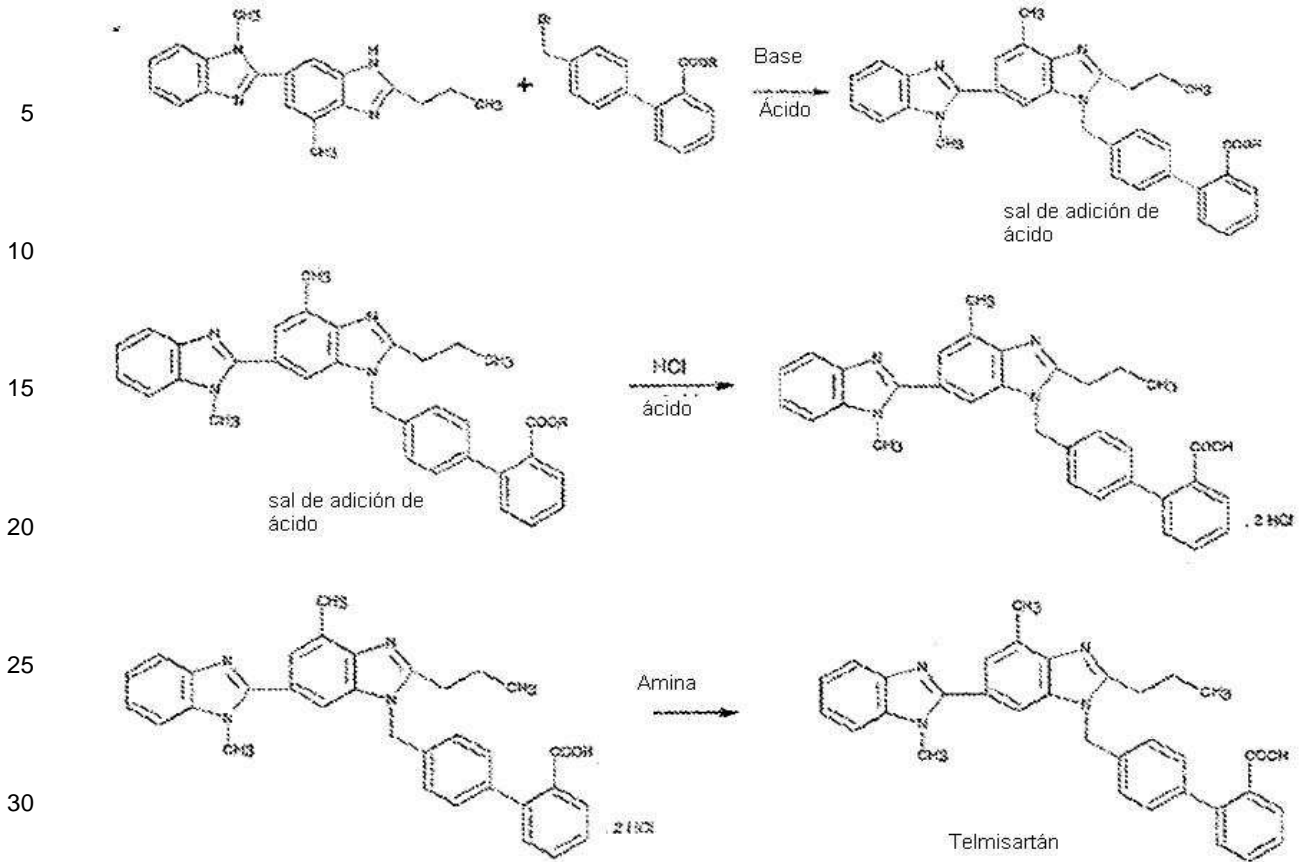


Esquema 2

50 [0009] La patente US 7,193,089 B2 también da a conocer un proceso para la preparación de telmisartán utilizando 4-bromometil-2'-cianobifenilo (IV). El producto obtenido de este modo produce telmisartán después de la hidrólisis de la función nitrilo en un grupo carboxilo. Esta hidrólisis de la función nitrilo se lleva a cabo, preferiblemente, en un sistema de disolventes de punto de ebullición elevado seleccionad entre etilenglicol/agua y propilenglicol/agua, en presencia de un ácido o una base, siendo particularmente adecuado el hidróxido de potasio, a temperaturas entre 140°C y 200°C. Después de la reacción se realiza un a destilación para separar el disolvente y se añade ácido clorhídrico concentrado para obtener el clorhidrato de telmisartán, el cual cristaliza después de enfriamiento. Se obtiene telmisartán libre después de la adición a 80-90°C de NaOH 4N. Este proceso es largo y la utilización de disolventes de punto de ebullición elevado no es deseable cuando se escala.

60 [0010] El documento WO 2007/010558 A1 de Matrix describe un proceso para la preparación de telmisartán que implica la utilización de diclorhidrato de telmisartán. El proceso comprende tratar el 4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propil-1Hbenzimidazol con 4'-(bromometil)-2-bifenil-2-carboxilato de terc-butilo en presencia de una base en un disolvente orgánico, seguido del tratamiento con ácido mineral. La sal de adición de ácido resultante del éster 4'-[4-metil-6-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-n-propil-1H-benzimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxilato de terc-butilo se trata con ácido clorhídrico acuoso produciendo diclorhidrato de telmisartán que finalmente se convierte en telmisartán mediante la utilización de una solución de amoniaco (Esquema 3).

65



Esquema 3

35

[0011] Este proceso descrito implica el aislamiento de dos sales: la de adición de ácido del telmisartán y la sal clorhidrato de telmisartán, incrementando así el número de etapas para alcanzar el producto final y, consecuentemente, su coste. La hidrólisis del éster se realiza mediante la adición de ácido clorhídrico que requiere un equipo resistente al ácido.

40

[0012] Existe la necesidad de procesos para la preparación de telmisartán que sean ecológicos, fáciles de realizar, que produzcan altos rendimientos de telmisartán, sean menos costosos y se puedan adaptar a escala industrial.

45 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN**

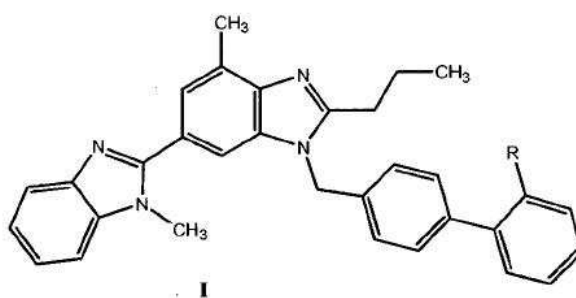
[0013] La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de la hidrólisis de compuestos de fórmula general I, en la que R es un éster terc-butílico (Ia), o sales del mismo.

50

[0014] De este modo, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de telmisartán o sales del mismo que comprende la hidrólisis de compuestos de fórmula general I o sales de los mismos

55

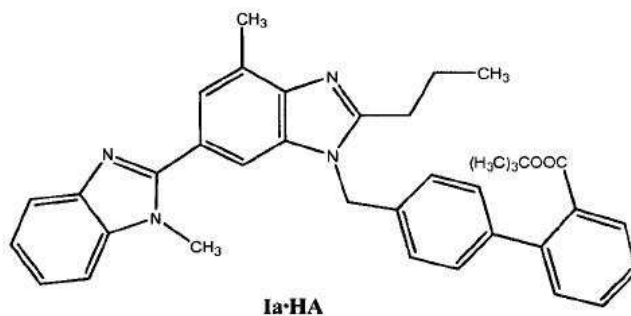
60



65

caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende una solución básica acuosa y un disolvente polar prótico y porque R es $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ (Ia).

[0015] Un segundo aspecto de la presente invención es dar a conocer nuevas sales de compuestos de fórmula general I, particularmente, en las que R es $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ (Ia) y en las que HA es un ácido orgánico:



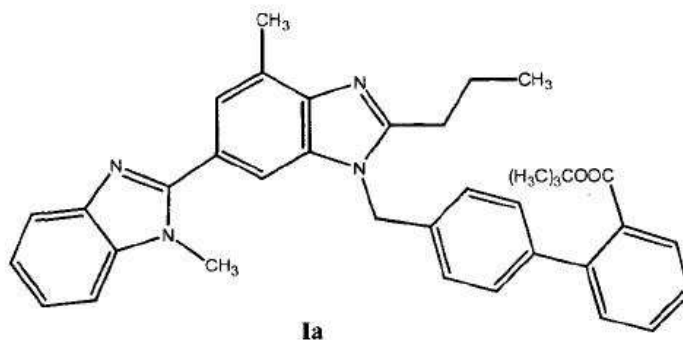
[0016] Un aspecto preferente de la presente invención es dar a conocer un proceso para la preparación de telmisartán o sales del mismo que comprende la hidrólisis de sales del compuesto de fórmula Ia·HA, a continuación, el aislamiento del crudo de telmisartán obtenido y, opcionalmente, la purificación del crudo de telmisartán.

[0017] Un tercer aspecto de la presente invención es dar a conocer un proceso para la preparación de dichas sales nuevas (Ia·HA).

[0018] Un cuarto aspecto de la presente invención es la utilización de dichas sales de fórmula Ia·HA, en la que HA es un ácido orgánico, para la preparación de telmisartán.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0019] La presente invención da a conocer una proceso mejorado para obtener telmisartán a través de la hidrólisis del derivado de éster t-butílico (Ia) de telmisartán o sales del mismo. El proceso de la presente invención permite la producción de telmisartán con una pureza elevada en un número reducido de etapas de reacción y se puede aplicar a nivel industrial con poca energía y costes.



[0020] Los autores de la presente invención han hallado sorprendentemente que la utilización de un medio de reacción que comprende una solución básica acuosa y un disolvente polar prótico permite la hidrólisis del compuesto Ia, o sus sales, que producen telmisartán crudo con altos rendimientos y gran pureza.

[0021] Tal como se utiliza en el presente documento, una solución básica acuosa comprende una base inorgánica. Preferiblemente, la base inorgánica se selecciona del grupo que consiste en un hidróxido metálico. Preferiblemente, el hidróxido metálico es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de bario, hidróxido de magnesio o hidróxido de estroncio. Preferiblemente, la solución básica acuosa es una solución de NaOH al 60% (p/p)

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "disolvente polar prótico" se refiere a un disolvente polar que es capaz de intercambiar protones con los reactivos y que contiene un protón polarizable. Ejemplos de disolventes polares próticos son butanol isopropanol (IPA), propanol, etanol metanol, agua y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente polar prótico es butanol.

[0023] La reacción se puede realizar en un intervalo de temperaturas entre 80°C y 125°C, preferiblemente, entre 115°C y 120°C.

[0024] Durante el aislamiento del producto obtenido después de la hidrólisis, se ajusta el pH a 4,5-5,0 utilizando ácido acético, HCl diluido o IPA·HCl.

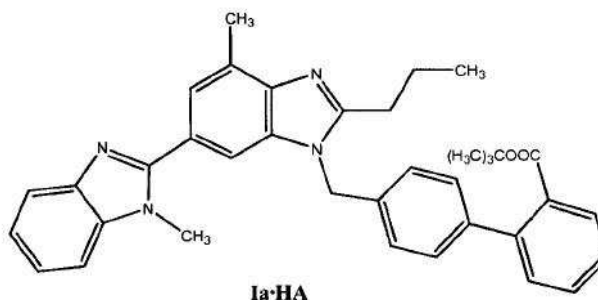
5 [0025] En una realización preferente, la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de un catalizador de transferencia de fase, tal como hidrogeno sulfato de tetrabutil amonio, bromuro de tetrabutil amonio y 18-corona-6-éter, preferiblemente, hidrogeno sulfato de tetrabutil amonio. En la reacción se utiliza una carga de catalizador al 0,5-1,5%, preferiblemente al 1%.

10 [0026] Sorprendentemente, los autores han descubierto que también se pueden obtener buenos resultados cuando la reacción de hidrólisis se realiza en el compuesto la o sales del mismo, sin la presencia del catalizador de transferencia de fases. Además, cuando el compuesto la o sales del mismo son el material de partida, el tiempo de reacción es más corto.

15 [0027] Ventajosamente, las nuevas sales orgánicas de fórmula Ia·HA según uno de los aspectos de la presente invención son fáciles de aislar, manipular y purificar. A continuación, sería preferible utilizar estas sales como materiales de partida en la preparación de telmisartán con un rendimiento y pureza elevadas. Opcionalmente, es posible obtener telmisartán sin el aislamiento del intermedio de éster de telmisartán, Ia.

20 [0028] La hidrólisis de las nuevas sales orgánicas de fórmula Ia·HA en un medio de reacción que comprende una solución acuosa de NaOH al 60% (p/p) y butanol produce telmisartán en 3-4 horas a 115°-120°C con un bu en rendimiento y pureza.

25 [0029] Por consiguiente, un segundo aspecto de la presente invención se refiere a nuevas sales del compuestos de fórmula Ia·HA:



en la que HA es un ácido orgánico.

40 [0030] En una realización preferente, dicho ácido orgánico se selecciona entre ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, preferiblemente el ácido oxálico.

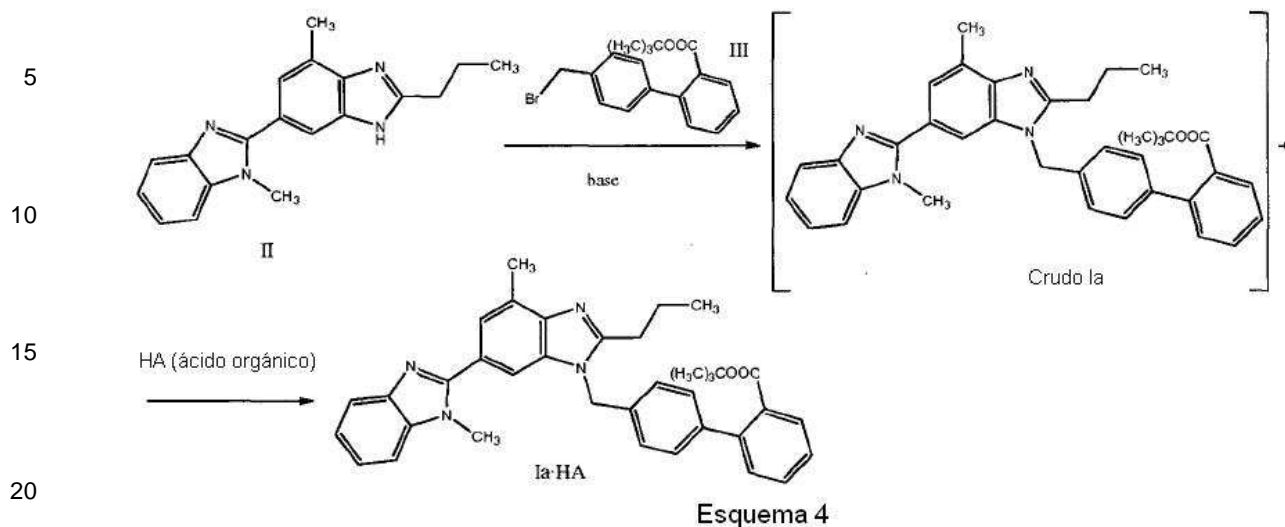
45 [0031] Las sales de la presente invención se preparan fácil y directamente sobre el producto obtenido de la condensación entre 2-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol y 4-bromometilbifenil-2-carboxilato de terc-butilo y, opcionalmente, sin el aislamiento del compuesto Ia. El esquema 4 muestra la preparación de dichas sales según la presente invención.

50

55

60

65



[0032] De este modo, un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de dichas nuevas sales de fórmula Ia·HA, que comprende:

- 25
- reaccionar 4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propil-1H-benzimidazol con 4'-(bromometil)-2-bifenil-2-carboxilato de terc-butilo en presencia de una base en un disolvente orgánico
 - añadir un ácido orgánico (HA)
 - opcionalmente, purificar la sal obtenida de fórmula Ia·HA.

30 [0033] Según una realización preferente, la base se selecciona entre terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, preferiblemente terc-butóxido de potasio

35 [0034] La etapa (a) del proceso puede realizarse en presencia de una amplia variedad de disolventes orgánicos. La elección del disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos más adecuados requiere sólo de experimentación de rutina para el experto en la materia. Preferiblemente, dicho disolvente orgánico se selecciona entre dimetilsulfóxido, acetona, metanol, dimetilformamida, isopropanol, acetato de etilo, acetonitrilo y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es dimetilsulfóxido.

40 [0035] El producto de la etapa (a), el compuesto Ia, opcionalmente, se puede aislar y secar antes de realizar la adición de ácido de la etapa (b).

45 [0036] El disolvente utilizado en la etapa (a) del proceso puede ser el mismo de la etapa (b) o puede ser una mezcla de disolventes u otros disolvente orgánico diferente. Preferiblemente, dicho disolvente orgánico se selecciona entre acetato de etilo, acetato de n-propilo, dicloruro de metileno (MDC), alcohol isopropílico, metanol, etanol y metil etil cetona o mezclas de los mismos. El ácido orgánico utilizado en la etapa (b) se selecciona entre ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, preferiblemente el ácido oxálico. El ácido se puede añadir directamente o disolverse en un disolvente orgánico adecuado. La elección del disolvente o mezcla de disolventes más adecuados requiere sólo de experimentación de rutina para el experto en la materia. Preferiblemente, dicho disolvente orgánico es metanol.

50 [0037] El proceso puede comprender la purificación adicional de la sal de fórmula Ia·HA (etapa c) para conseguir un compuesto más puro. Por ejemplo, la sal se puede purificar mediante la suspensión o dispersión de la sal cruda en un disolvente orgánico mientras se calienta a reflujo. Los disolventes orgánicos útiles para esta purificación se seleccionan entre metil etil cetona, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, etanol y similares. Preferiblemente, metil etil cetona.

55 [0038] Un proceso preferente para la preparación del telmisartán es llevar a cabo la hidrólisis tal como se ha descrito anteriormente sobre la sal del compuesto de fórmula Ia·HA, en la que HA es un ácido orgánico,

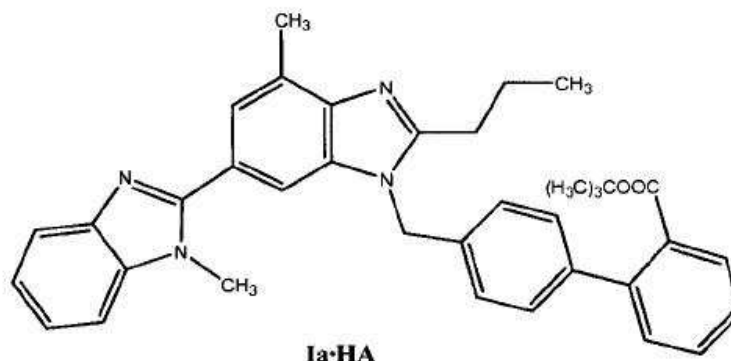
60

65

5

10

15



20

a continuación el aislamiento del crudo de telmisartán obtenido y, opcionalmente, la purificación del crudo de telmisartán.

25

[0039] El aislamiento del crudo de telmisartán obtenido mediante hidrólisis del compuesto de fórmula Ia·HA requiere el ajuste del pH a 4,5-5,0 utilizando ácido acético, HCl diluido o IPA·HCl, preferiblemente IPA·HCl. El crudo de telmisartán preparado según el proceso preferido de la presente invención presenta una pureza por HPLC de por lo menos el 99,7%. Adicionalmente, se puede realizar una purificación extra.

30

[0040] Los autores de la invención han preparado telmisartán de alta pureza a partir de diferentes sales orgánicas de los compuestos de fórmula general I utilizando ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico. Los mejores resultados se consiguen con los ácidos fumárico y oxálico. Tal como se observa en la siguiente tabla 1, la mayor pureza se alcanzó cuando se utiliza ácido oxálico para obtener el correspondiente oxalato del éster butílico de telmisartán.

Tabla 1

HA	% pureza de sal de éster de telmisartán	% pureza de crudo de telmisartán	% pureza de telmisartán puro
Fumárico	98,80	99,35	99,48
Oxálico	99,70	99,74	99,83

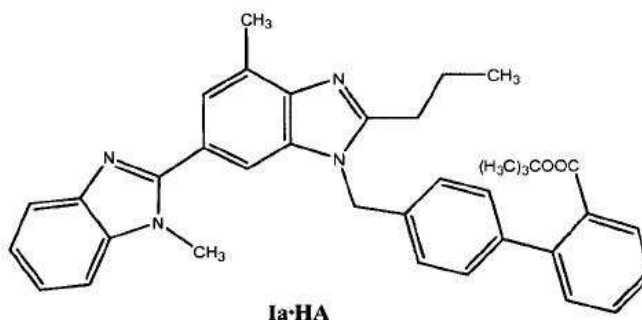
35

[0041] En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a la utilización de dichas nuevas sales de fórmula Ia·HA, en la que HA es un ácido orgánico, en la preparación de telmisartán.

40

45

50



55

[0042] La presente invención también puede comprender además la purificación de crudo de telmisartán para conseguir un compuesto altamente puro. Preferiblemente, el telmisartán se somete a purificación mediante la suspensión del crudo de telmisartán en etanol, acetona o metanol y la adición de una solución de hidróxido de aluminio o amoníaco líquido o amoníaco metanólico. La solución se carboniza, se filtra y a continuación se ajusta el pH entre 4,5 a 5,0 con ácido acético para obtener telmisartán purificado. Los autores han observado que la utilización de etanol, amoníaco líquido y ácido acético glacial es adecuada para una buena calidad y un buen rendimiento. Preferiblemente, el ajuste del pH a 4,5-5,0 es adecuado para una mejor recuperación. El telmisartán purificado tal como se describe presenta una pureza de por lo menos el 99,8 % HPLC.

60

[0043] El telmisartán preparado y aislado mediante un proceso según la presente invención comprende la forma polimórfica A definida en EP 1 144 386 B1.

[0044] El telmisartán obtenido según el proceso de la presente invención se puede pulverizar o micronizar para obtener un tamaño de partícula D_{50} y D_{90} inferior a aproximadamente $400\ \mu\text{m}$, preferiblemente inferior a aproximadamente $200\ \mu\text{m}$, más preferiblemente inferior a aproximadamente $150\ \mu\text{m}$, aún más preferiblemente inferior a $50\ \mu\text{m}$ y los más preferiblemente inferior a $15\ \mu\text{m}$. Cabe indicar que la notación D_x significa que X% de las partículas en una composición tienen un diámetro inferior a un diámetro D específico. De este modo, un D_{50} de aproximadamente $400\ \mu\text{m}$ significa que el 50% de las partículas de telmisartán micronizadas tienen un diámetro inferior a $400\ \mu\text{m}$.

[0045] Las partículas de este tamaño se obtienen mediante métodos convencionales, por ejemplo, molienda en un molino de chorro de aire, molino de martillo y malla, molino de impacto fino, molino de bolas o molino vibrador.

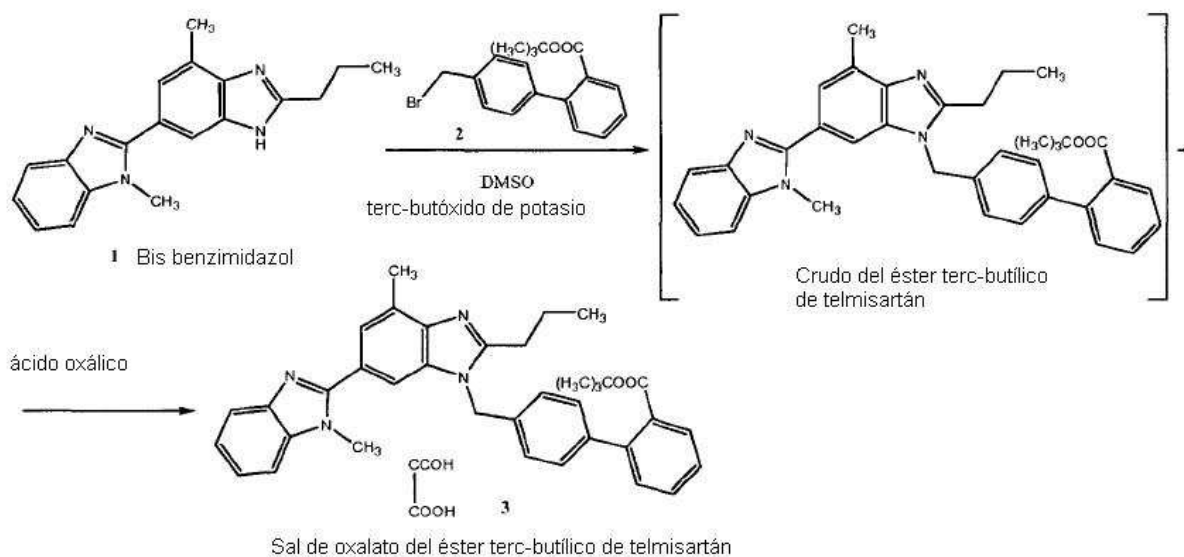
[0046] La micronización se realiza preferiblemente mediante métodos conocidos utilizando un desintegrador ultrasónico o mediante agitación de una suspensión con un agitador de alta velocidad.

[0047] A continuación, la presente invención se ilustrará mediante ejemplos. No debe interpretarse en ningún caso como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de la sal de oxalato del éster terc-butílico de telmisartán (3)

[0048]



1.1. Etapa de condensación: Formación del crudo del éster terc-butílico de telmisartán

[0049] Se disolvieron 10 g (0,0329 mol) de 2-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol (1) en 60 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente ($25-30^\circ\text{C}$) hasta obtener una solución clara. Se añadieron 3,7 g (0,0329 mol) de terc-butóxido de potasio a la solución mencionada anteriormente y se agitó a temperatura ambiente ($25-30^\circ\text{C}$) durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 11,45 g (0,0329 mol) de 4-bromometilbifenil-2-carboxilato de terc-butilo (2) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente ($25-30^\circ\text{C}$) durante 2 horas. En esta etapa, la reacción se detuvo con agua (400 ml) y se añadieron 200 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con 100 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con agua (100 ml cada vez). Posteriormente, la solución orgánica resultante se secó con sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se extrajo parcialmente al vacío.

1.2. Formación de la sal de oxalato (3)

[0050] Se trató la solución de acetato de etilo, generada en la etapa de condensación 1.1. anterior, con una solución de 4,56 g (0,0361 mol) de ácido oxálico disuelto en metanol caliente (6 ml). La mezcla resultante se puso a reflujo

durante 3 horas. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (25-30°C), se agitó durante 3 horas, se filtró y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo (10 ml). El sólido húmedo resultante se agitó bajo reflujo con metil etil cetona (150 ml) durante 2 horas. A continuación, la masa de reacción se enfrió hasta 200C, se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó con metil etil cetona (10 ml). La sal de oxalato resultante 3 se secó al vacío a 80°C hasta peso constante.

Rendimiento:	16,2 g
Rendimiento (molar):	75%
HPLC:	99,2%
P.F.:	165-175°C

Ejemplo 2. Preparación de la sal de oxalato del éster terc-butílico de telmisartán (3)

2.1. Etapa de condensación: Formación del crudo del éster terc-butílico de telmisartán

[0051] Se disolvieron 10 g (0,0329 mol) de 2-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol (1) en 60 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (25-30°C). Se añadieron 3,7 g (0,0329 mol) de terc-butóxido de potasio a la solución mencionada anteriormente y se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 11,45 g (0,0329 mol) de 4-bromometilbifenil-2-carboxilato de terc-butilo (2) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 2-3 horas. En esta etapa, se añadieron 100 ml de MDC y 400 ml de agua y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases orgánicas y acuosas. La fase acuosa se extrajo con MDC. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron dos veces con agua y una vez con una solución de NaCl. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró.

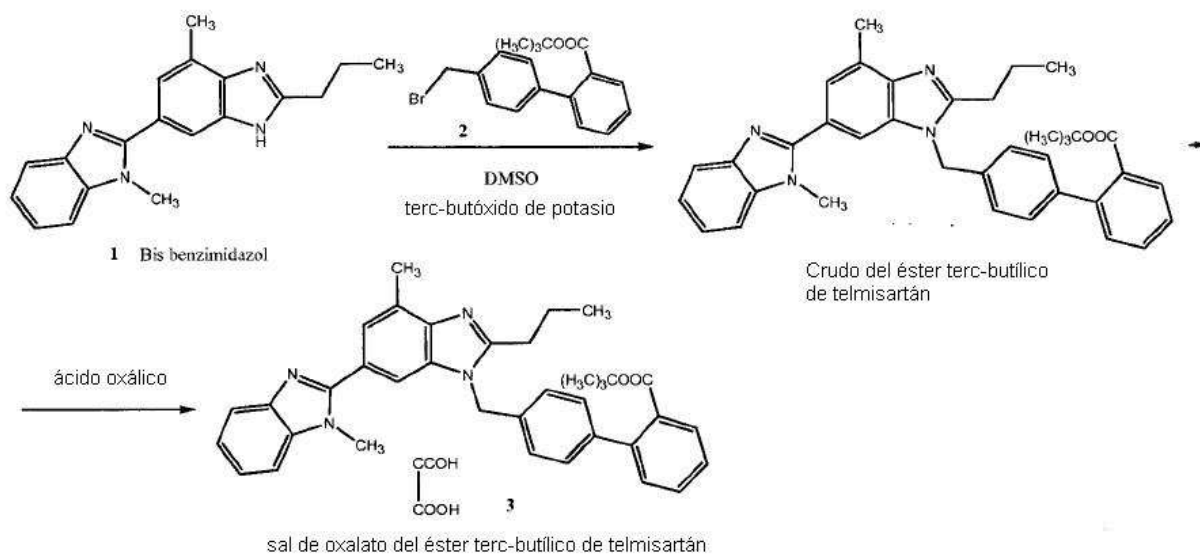
2.2. Formación de la sal de oxalato (3)

[0052] A la solución orgánica anterior, se añadieron 4,56 g (0,0361 mol) de ácido oxálico disuelto en metanol caliente (6 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo y se extrajo el disolvente parcialmente a 40-45°C a presión atmosférica. La masa de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió hasta 10-15°C y se agitó durante 3 h. Posteriormente, se filtró la suspensión y el sólido obtenido se lavó con metil etil cetona (20 ml). El sólido húmedo resultante se agitó bajo reflujo con metil etil cetona (100 ml) durante 2 horas. La masa de reacción se enfrió hasta 15-20°C y se agitó durante 2 horas. La masa de reacción se filtró y el sólido se lavó con metil etil cetona. La sal de oxalato resultante 3 se secó al vacío a 80-82°C hasta peso constante.

Rendimiento:	16,0 g
Rendimiento (molar):	73,9%
HPLC:	99,6%

Ejemplo 3. Preparación de la sal de oxalato del éster terc-butílico de telmisartán (3)

[0053]



3.1. Etapa de condensación: Formación del crudo del éster terc-butílico de telmisartán

[0054] Se disolvieron 10 g (0,0329 mol) de 2-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol (1) en 60 ml de

dimetilsulfóxido (DMSO). Se añadieron 3,7 g (0,0329 mol) de terc-butóxido de potasio a la solución mencionada anteriormente y se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 11,45 g (0,0329 mol) de 4-bromometilbifenil-2-carboxilato de terc-butilo (2) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 3 horas. En esta etapa, la reacción se detuvo con agua (400 ml) y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró. La torta húmeda resultante formó una papilla con agua (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío a 60-65°C hasta a peso constante. Se obtuvieron 18,3 g (93% HPLC).

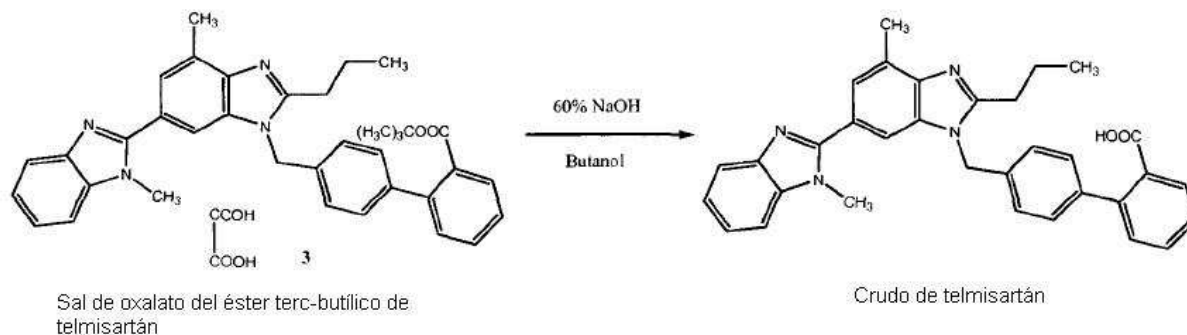
3.2. Formación de la sal de oxalato (3)

[0055] Se disolvieron 18,3 g del producto obtenido en la etapa anterior en 150 ml de alcohol etílico y la solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo. Se añadieron 4,56 g (0,0361 mol) de ácido oxálico. La mezcla resultante se puso a reflujo (75-80°C) durante 3 h. La masa de reacción se enfrió hasta 10-15°C y se agitó durante 3 horas. La masa de reacción se filtró y el sólido se lavó con alcohol etílico (10 ml). El sólido húmedo resultante se puso a reflujo con metil etil cetona (140 ml) durante 2 horas. La masa de reacción se enfrió hasta 10-15°C, se agitó durante 2 horas y se filtró. Se lavó la torta con metil etil cetona (20 ml). La sal de oxalato resultante 3 se secó al vacío a 80-82°C hasta peso constante.

Rendimiento: 16,2 g
 Rendimiento (molar): 74,6%
 HPLC: 99,7%
 P.F.: 165-175°C

Ejemplo 4. Preparación del crudo de telmisartán

[0056]



[0057] Se preparó una solución de 14,5 g (0,36 mol) de NaOH en 9,6 ml de agua y se agitó hasta obtener una solución clara. A esta solución, se añadieron 128 ml de butanol. Posteriormente, se añadieron 16 g (0,024 mol) del compuesto 3, obtenido en el ejemplo previo, y la mezcla resultante se calentó a 115-120°C durante 3-4 horas. Cuando se completó la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta 80°C y se añadieron 240 ml de agua. Se separó la fase en butanol y se extrajo la fase acuosa con butanol (48 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución de NaCl y se ajustó el pH de la fase orgánica a 4,5-5,0 con IPA HCl (22%). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente (25°C-30°C) durante 1 hora. Posteriormente, se enfrió la masa de reacción hasta 10-15°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Se filtró la masa de reacción. La torta generada formó una papilla con agua (160 ml) durante 30 minutos. La masa de reacción se filtró y se lavó con etanol (40 ml). Finalmente, el sólido obtenido se secó al vacío a 60-70°C hasta peso constante.

Rendimiento: 11 g
 Rendimiento (molar): 88,4%
 HPLC: 99,74%

Ejemplo 5. Purificación del crudo de telmisartán

[0058] Se suspendieron 11 g (0,0214 mol) del crudo de telmisartán obtenido en el ejemplo previo en 110 ml de etanol. Después de la adición de 4 ml de una solución de hidróxido de amonio, la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. En esta etapa, se añadieron 0,25 g de carbón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 30 minutos. Posteriormente, la masa de reacción se filtró a través de un lecho *hyflow* y el lecho se lavó con etanol. Se ajustó el pH del filtrado obtenido hasta 4,5-5,0 con ácido acético glacial. La masa de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente (25-30°C), a continuación se enfrió hasta 10-15°C y se agitó durante 4 horas.

La masa de reacción se filtró y la torta resultante formó una papilla con 110 ml de agua. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, se filtró. La torta resultante formó una papilla con 110 ml de etanol durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró la masa y el sólido se lavó con etanol. Finalmente, el producto obtenido se secó al vacío a 60-65°C hasta peso constante.

5

<i>Rendimiento:</i>	9 g
<i>Rendimiento (molar):</i>	81,8%
<i>HPLC:</i>	99,83%

10 [0059] El telmisartán obtenido, que está en la forma polimórfica A, se identificó por su punto de fusión y espectro IR característicos.

Ejemplo 6. Preparación de otras sales del éster terc-butílico de telmisartán

15 6.1. Preparación del crudo de éster terc-butílico de telmisartán

[0060] Se disolvieron 10 g (0,0329 mol) del compuesto 1 en DMSO (60 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) hasta conseguir una solución clara. Se añadieron 3,7 g (0,0329 mol) de terc-butóxido de potasio a la solución mencionada anteriormente y se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 30 minutos. Posteriormente, la masa de reacción se enfrió hasta 20°C y se añadieron 11,44 g (0,0329 mol) de compuesto 2 y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente (25-30°C) durante 3 h. En esta etapa, la reacción se detuvo en agua (400 ml) y se extrajo en MDC (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa en MDC (50 ml). Ambas fases orgánicas se combinaron y lavaron dos veces con agua (100 ml cada vez). Se secó la fase con MDC sobre sulfato de sodio y se separó completamente por destilación el MDC. Se obtuvieron 18,5 g de crudo de éster terc-butílico de telmisartán. La pureza en HPLC es de ~90%.

25

[0061] Se prepararon varias sales del éster terc-butílico de telmisartán a partir de este crudo de éster terc-butílico de telmisartán.

30 6.2. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido fumárico

[0062] Se trataron 5 g (0,00877 mol) de éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1, con una solución de acetato de etilo (40 ml) y metanol (5 ml) y se calentó hasta reflujo. Posteriormente, se añadió una solución de ácido fumárico (1,01 g, 0,0087 mol) disuelto en metanol caliente (5 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Se destiló parcialmente el acetato de etilo (12 ml). Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente (25-30°C) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La masa de reacción se filtró y se lavó la torta con acetato de etilo. La torta húmeda resultante se puso a reflujo con acetona (50 ml) durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta 10-15°C, se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con acetona. El producto final se secó a 50°C al vacío hasta peso constante.

40

<i>Rendimiento:</i>	4,3 g
<i>Rendimiento (molar):</i>	72%
<i>HPLC:</i>	98,8%
<i>P.F.:</i>	175°C

45

6.3. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido succínico

[0063] Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) del éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1., en metanol (25 ml) y se añadieron 1,035 g (0,0087 mol) de ácido succínico. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Posteriormente, se destiló el disolvente al vacío. El sólido resultante se suspendió en hexano (30 ml) y se puso a reflujo durante 30 minutos. Posteriormente, se extrajo el disolvente al vacío. El sólido resultante se suspendió de nuevo en hexano (30 ml) y se puso a reflujo durante 30 minutos. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (25-30°C), se filtró y el sólido generado se secó al vacío hasta peso constante.

55

<i>Rendimiento:</i>	5,3 g
<i>Rendimiento (molar):</i>	88,5%
<i>HPLC:</i>	89,3%
<i>P.F.:</i>	113,2°C

60

6.4. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido cítrico

[0064] Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) del éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1., en metanol (25 ml) y se añadieron 1,68 g (0,0087 mol) de ácido cítrico. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Posteriormente, el disolvente se destiló al vacío. El sólido resultante se suspendió en hexano (30 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La suspensión obtenida se enfrió hasta temperatura

65

ambiente (25-30°C), se filtró y el sólido generado se secó al vacío a 50°C hasta peso constante.

5	<i>Rendimiento:</i>	6,2 g
	<i>Rendimiento (molar):</i>	93,5%
	<i>HPLC:</i>	90,57%
	<i>P.F.:</i>	123,3°C

6.5. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido maleico

10 [0065] Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) de éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1. en metanol (25 ml) y se añadieron 1,01 g (0,0087 mol) de ácido maleico. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Posteriormente, el disolvente se extrajo al vacío. Se añadió acetato de etilo (25 ml) a la suspensión resultante y, a continuación, se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se extrajo el disolvente al vacío y se añadió hexano (25 ml) al sólido restante. La suspensión se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 1 hora. A continuación, se extrajo el disolvente completamente al vacío y se añadió (25 ml). La masa de reacción se mantuvo a 5-10°C durante 24 horas, se filtró y el sólido generado se secó al vacío a 50°C hasta peso constante.

20	<i>Rendimiento:</i>	4,2 g
	<i>Rendimiento (molar):</i>	70,37%
	<i>HPLC:</i>	98,6%
	<i>P.F.:</i>	149°C

6.6. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido tartárico

25 [0066] Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) del éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1., en metanol (25 ml) y se añadieron 1,31 g (0,0087 mol) de ácido DL-tartárico. La masa de reacción se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Posteriormente, se destiló el disolvente al vacío. Se añadieron 52 ml de acetona al residuo obtenido y la suspensión se agitó durante 10 minutos. El disolvente se destiló al vacío completamente. Se añadieron 30 ml de terc-butil metil éter al residuo obtenido y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se separó completamente por destilación al vacío. De nuevo, se añadieron 30 ml de terc-butil metil éter al residuo obtenido y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. Posteriormente, la masa de reacción se enfrió hasta 25-30°C, se filtró y el sólido resultante se secó al vacío a 50°C hasta peso constante.

35	<i>Rendimiento:</i>	4,3 g
	<i>Rendimiento (molar):</i>	68,64%
	<i>HPLC:</i>	97,72%
	<i>P.F.:</i>	174°C

6.7. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido trifluoroacético

40 [0067] Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) del éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1., en 25 ml de acetato de etilo y se añadieron 1,49 g (0,0137 mol) de ácido trifluoroacético. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Posteriormente, se extrajo el disolvente al vacío. Se añadieron 25 ml de terc-butil metil éter al residuo obtenido y la suspensión se calentó a reflujo durante 4 h. En esta etapa, se extrajo el disolvente al vacío. De nuevo, se añadieron 30 ml de terc-butil metil éter al residuo obtenido y la suspensión se calentó a reflujo durante 30 min. Posteriormente, la masa de reacción se enfrió hasta 20°C, se agitó durante 2 horas, se filtró y el sólido resultante se secó al vacío a 50°C hasta peso constante.

50	<i>Rendimiento:</i>	5,4 g
	<i>Rendimiento (molar):</i>	90%
	<i>HPLC:</i>	98,6%
	<i>P.F.:</i>	148,5°C

6.8. Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido p-toluenosulfónico

55 [0068] Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) del éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1., en 25 ml de acetato de etilo. Se añadieron 1,66 g (0,0087 mol) de ácido p-toluenosulfónico. La masa de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Posteriormente, se extrajo el disolvente al vacío. Se añadieron 30 ml de terc-butil metil éter al residuo obtenido y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (25-30°C), se filtró y el sólido resultante se secó al vacío a 50°C hasta peso constante.

65	<i>Rendimiento:</i>	6,3 g
	<i>Rendimiento (molar):</i>	95,2%
	<i>HPLC:</i>	92,5%

P.F.: 168,9°C

6.9. *Sal del éster terc-butílico de telmisartán con ácido metanosulfónico*

5 **[0069]** Se disolvieron 5 g (0,0087 mol) del éster terc-butílico de telmisartán, obtenido tal como se describe en la etapa 6.1., en 25 ml de acetato de etilo y se añadieron 0,85 g (0,0087 mol) de ácido metanosulfónico. La masa de reacción se puso a reflujo durante 1 hora. Se separó el sólido por precipitación. La masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (25-30°C) y se agitó la suspensión durante 30 minutos. Posteriormente, la suspensión resultante se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío a 50°C hasta peso constante.

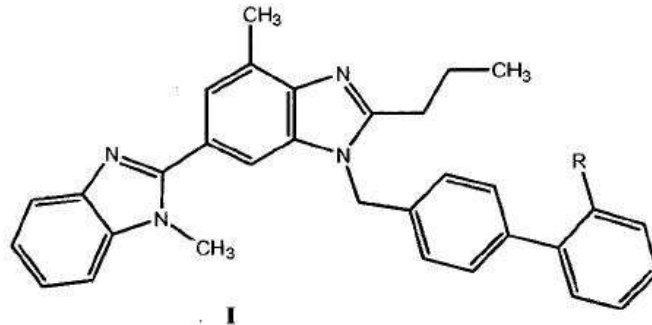
10

Rendimiento: 4 g
Rendimiento (molar): 69%
HPLC: 98,34%
P.F.: 165°C

15

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de telmisartán o sales del mismo que comprende la hidrólisis de compuestos de fórmula general 1 o sales de los mismos



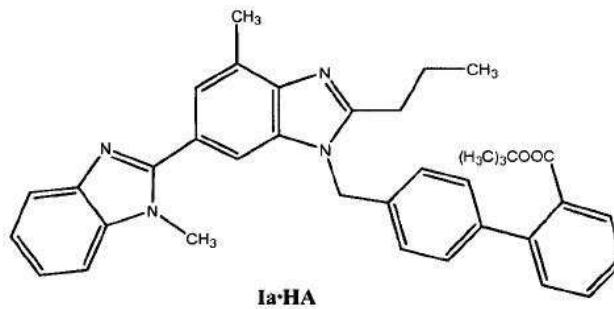
caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo en un medio de reacción que comprende una solución acuosa básica y un disolvente polar prótico y **porque** R es COOC(CH₃)₃ (Ia).

2. Proceso, según la reivindicación 1, en el que la solución acuosa básica es una solución de NaOH al 60% (p/p) y el disolvente polar prótico es butanol.

3. Proceso, según la reivindicación 1, en el que el medio de reacción comprende además un catalizador de transferencia de fase.

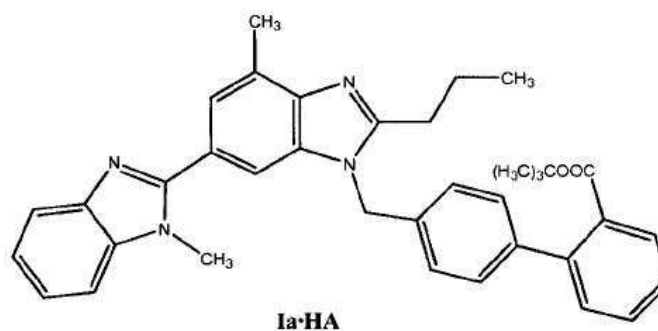
4. Proceso, según la reivindicación 3, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre hidrogenosulfato de tetrabutil amonio, bromuro de tetrabutil amonio y 18-corona-6-éter, preferiblemente, hidrogenosulfato de tetrabutil amonio.

5. Sal del compuesto de fórmula general I, en la que R es COOC(CH₃)₃ (Ia), y en la que HA es un ácido orgánico.



6. Sal, según la reivindicación 5, en la que HA se selecciona entre ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, preferiblemente el ácido oxálico.

7. Proceso para la preparación de telmisartán, según la reivindicación 1, en el que la etapa de hidrólisis se lleva a cabo sobre la sal del compuesto de fórmula la HA, en la que HA es un ácido orgánico,



- 5 y que comprende además el aislamiento del crudo de telmisartán obtenido y, opcionalmente, la purificación del crudo de telmisartán.
8. Proceso para la preparación de una sal, según la reivindicación 5, que comprende:
- 10 a) reaccionar 4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-2-n-propil-1H-benzimidazol con 4'-(bromometil)-2-bifenil-2-carboxilato de terc-butilo en presencia de una base en un disolvente orgánico
b) añadir un ácido orgánico (HA)
c) opcionalmente, purificar la sal obtenida.
- 15 9. Proceso, según la reivindicación 8, en el que en la etapa a) la base se selecciona entre terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio.
10. Proceso, según la reivindicación 8, en el que en la etapa a) el disolvente orgánico se selecciona entre etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, isopropanol, acetato de metilo, acetonitrilo, acetona, agua y mezclas de los
20 mismos, preferiblemente, el disolvente es dimetilsulfóxido.
11. Proceso, según la reivindicación 8, en el que en la etapa b) el ácido orgánico se selecciona entre ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, preferiblemente ácido oxálico.
- 25 12. Proceso, según la reivindicación 8, en el que en la etapa b) el disolvente se selecciona entre acetato de etilo, acetato de n-propilo, dicloruro de metileno (MDC), alcohol isopropílico, metanol, etanol y metil etil cetona o mezclas de los mismos.
- 30 13. Utilización de sales, según la reivindicación 5, para la preparación de telmisartán y sales del mismo.