

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 370**

51 Int. Cl.:

C07C 17/26 (2006.01)

C07C 25/18 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2009** **E 09723165 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013** **EP 2279159**

54 Título: **Intermediarios de 2'-halobifenil-4-ilo en la síntesis de antagonistas de angiotensina II**

30 Prioridad:

20.03.2008 EP 08153084

20.03.2008 EP 08153085

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

24.03.2014

73 Titular/es:

LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)

Verovskova 57

1526 Ljubljana, SI

72 Inventor/es:

COPAR, ANTON;

CASAR, ZDENKO y

PREMRL, ANDREJ

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 450 370 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

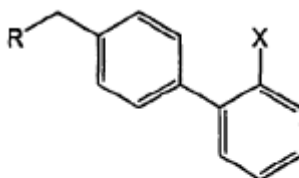
Intermediarios de 2'-halobifenil-4-ilo en la síntesis de antagonistas de angiotensina II

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de la química orgánica y en particular a la preparación de bifenilos sustituidos, en particular a 4-halometil-2'-halobifenilo y su uso como intermediarios en preparación de antagonistas de angiotensina II. La invención también se refiere a intermediarios halo- y organometálicos para preparar telmisartán. Adicionalmente, la invención se refiere al proceso para preparar una composición farmacéutica y/o forma de dosificación que comprende el proceso para preparar dichos bifenilos o intermediarios. Las modalidades de la presente invención también pueden aplicarse benéficamente para preparar un medicamento.

Antecedentes de la invención

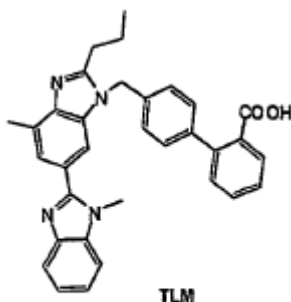
Los antagonistas de angiotensina II ("sartanos") son compuestos activos eficientes con actividad biológica que han demostrado ser útiles para el tratamiento de la hipertensión. La mayoría de los sartanos disponibles comercialmente contienen la fracción bifenilo sustituido con un grupo 5-tetrazolilo o carboxilo en la posición 2' (fórmula 1, X es COOH o 5-tetrazolilo).



R = núcleo específico de sartán

Fórmula 1

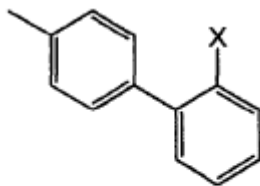
El telmisartán o una sal o éster del mismo (TLM, fórmula 2) conocido a partir de EP 502314 y que puede prepararse de conformidad con esta invención se usa como un compuesto farmacéuticos sólo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de la hipertensión en humanos o animales y funciona como antagonista de angiotensina II.



TLM

Fórmula 2

2'-halo-4-metilbifenilos (fórmula 3, X = Cl, Br, I) son materiales de partida potenciales para la síntesis de sartanos de tipo bifenilo pero no han encontrado una aplicación en la industria debido a la síntesis ineficiente o costosa. Los procedimientos conocidos usan acoplamientos de Suzuki y Heck, los cuales necesitan para la industria compuestos de boro y estaño no amigables, reacción de Ullmann (Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469), producen bajos rendimientos y el acoplamiento de intermediarios de Grignard requiere cantidades significativas de materiales de partida (Org. Lett. 2000, 2, 3675-3677). Esta última reacción se ha realizado usando 1,2-dihalobenceno, 4-halotolueno en presencia de magnesio y yodo para extinguir el intermediario de Grignard donde fueron usados 1,2-dihalobenceno, 4-halotolueno y yodo en la proporción de 1:2:3, la cual no es favorable económicamente para aplicación industrial.



Fórmula 3

Existe una necesidad de síntesis eficiente de una clase de sartanos de bifenilo especialmente para derivados que contienen grupos carboxilo, tal como telmisartán.

Divulgación de la invención

- 5 2'-halo-4-metilbifenilos pueden obtenerse mediante un proceso en el cual se hace reaccionar un 4-halotolueno con un 1,2-dihalobenceno en presencia de magnesio, litio, cinc, cobalto o cobre y opcionalmente un catalizador, en cuyo caso se usa menos de un exceso de 1 molar de 4-halotolueno con respecto a 1,2-dihalobenceno y los intermediarios organometálicos surgidos son extinguidos con halógeno elemental. Preferiblemente se usa menos de exceso de 0.9 molar, particularmente menos de un exceso de 0.2 molar de 4-halotolueno con respecto a 1,2-dihalobenceno.
- 10 Proporcionalmente, por cada mol de 1,2-dihalobenceno usado en la reacción, se usa menos de 2.9 mol, particularmente de 1 a 2 mol, preferiblemente 1 mol de halógeno elemental para extinguir el intermediario organometálico. La reacción se lleva a cabo en un solvente como éter o en una mezcla de solventes apróticos que comprende éter. El halógeno se selecciona de yodo, bromo o cloro.

- 15 Telmisartán, losartán, irbesartán, candesartán, olmesartán, valsartán o tasosartán o la sal, el éster o la amida de los mismos puede sintetizarse mediante un proceso que comprende preparar 4'-halometil-2-halo-bifenilo según el proceso antes mencionado y convertirlo en dicho compuesto.

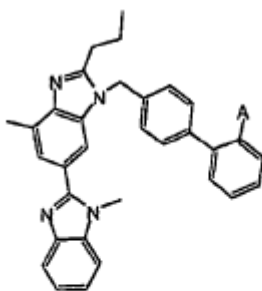
Un aspecto de la invención es un proceso para obtener 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo (TLMH) que comprende acoplar 2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazole-2-il)benzimidazol y 4'-halometil-2-halo-bifenilo.

- 20 Otro aspecto de la invención es un proceso para obtener telmisartán caracterizado porque 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo se convierte en compuesto organometálico (TLMM) y dicho compuesto organometálico se hace reaccionar además con éster o amida de ácido fórmico, tal como N,N-dimetilformamida, formiato de alquilo, y se oxida, o con dióxido de carbono. Específicamente dicha conversión se hace con magnesio a reactivo de Grignard, o con reactivo de Grignard mediante reacción de intercambio
- 25 halógeno/metál en otro reactivo de Grignard, o con cinc a reactivo orgánico de cinc; o preferiblemente dicha conversión se hace con litio a reactivo orgánico del litio, o con reactivo orgánico del litio mediante reacción de intercambio halógeno/metál en otro reactivo orgánico de litio; el halógeno se selecciona de yodo, bromo o cloro, específicamente yodo.

La fórmula TLMM puede usarse para la síntesis de telmisartán o de sal, éster o amida del mismo.

- 30 Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar telmisartán de acuerdo con la reivindicación 8.

En otro aspecto más, la invención es un compuesto de fórmula 4.



A = X, Li, MgX, ZnX; X = Cl, Br, I.

Fórmula 4

Otro aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de 4'-bromometil-2-bromo-bifenilo, 4'-yodometil-2-yodo-bifenil, 4'-yodometil-2-bromo-bifenilo, 4'-yodometil-2-cloro-bifenilo, 4'-clorometil-2-yodo-bifenilo, 4'-clorometil-2-bromo-bifenilo, o 4'-clorometil-2-cloro-bifenilo.

5 Un compuesto 4'-halometil-2-halo-bifenilo puede usarse para la preparación de otros sartanos, tales como losartán, irbesartán, candesartán, olmesartán, valsartán, tasosartán, sales, ésteres u otros derivados de los mismos, u otros compuestos que pueden derivarse del 4'-halometil-2-halo-bifenilo, en cuyo caso el halógeno se selecciona de yodo, bromo o cloro y el 4'-halometil-2-halobifenilo no es 4'-bromometil-2-iodo-bifenilo o 4'-bromometil-2-cloro-bifenilo.

10 Puede usarse análisis en línea para monitorear las reacciones mencionadas y los componentes individuales (reactivos, intermediarios, producto e impurezas) y/o para ajustar tiempos de reacción o temperaturas de reacción en dichas reacciones.

Un aspecto adicional de la presente invención es un proceso para obtener una composición farmacéutica y/o forma de dosificación que comprende preparar telmisartán o una sal del mismo de acuerdo con los aspectos mencionados antes; y mezclarlo, opcionalmente en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo, con un excipiente farmacéutico.

15 La presente invención también proporciona el aspecto de uso de cualquiera de los aspectos previamente mencionados para preparar un medicamento.

Descripción detallada de la invención

20 De manera sorprendente se ha encontrado que los 2'-halo-4-metilbifenilos pueden obtenerse en un proceso simple de dos pasos en un solo recipiente, con rendimientos que son aplicables industrialmente y competitivos en el cual se hace reaccionar un 4-halotolueno con un 1,2-dihalobenceno en presencia de magnesio, litio, cinc, cobalto o cobre, y opcionalmente un catalizador seleccionado de un compuesto de metal de transición, preferiblemente un compuesto de manganeso, cobalto o cobre, en cuyo caso se usa menos de un exceso de 1, particularmente menos de 0.9 molar, particularmente menos de 0.2 de 4-halotolueno con respecto al 1,2-dihalobenceno, que por cada mol de 1,2-dihalobenceno, se usa de 1.0 a 1.9, particularmente de 1.0 a 1.2 mol de 4-halotolueno, más particularmente de 1.05 a 1.15 mol, y los intermediarios organometálicos surgidos se extinguen proporcionalmente para cada 1 mol de 1,2-dihalobenceno por menos de 2.9 mol, particularmente 1-2 mol, alrededor de 1 mol de halógeno elemental. La síntesis de 2'-halo-4-metilbifenilos, sin embargo, no pretende ser parte de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones.

30 El catalizador usado opcionalmente puede ser un compuesto de paladio, cobre, manganeso, rutenio, cromo, níquel.

35 Sorprendentemente se ha notado que cuando el exceso molar de 4-halotolueno con respecto a 1,2-dihalobenceno es menos que 1, preferiblemente menos que 0.9, preferiblemente menos que 0.2, significativamente mejora el rendimiento de reacción. La razón puede ser que la reacción organometálica es una reacción compleja y su rendimiento depende de la proporción de los reactivos. En el caso de la proporción de la técnica anterior, cuando ésta era de 1:2 para 1,2-dihalobenceno a 4-halotolueno, el alto exceso de reactivos de partida como el 4-halotolueno podía inducir transmetalación. 1,2-Dihalobenceno metalado podía producir productos diméricos simétricos por una parte mientras que el 4-halotolueno liberado podía consumir más metal o producir productos diméricos simétricos con tolueno 4-metalado preparado, por otra parte. Tal reacción secundaria puede reducir considerablemente el rendimiento y la calidad. De esta manera, reduciendo el exceso molar del 4-halotolueno en la reacción metal

orgánica mejoró sorprendentemente la utilidad de la reacción en la industria. Además, se observó de manera de inesperada que se necesitaba menos halógeno para extinguir la reacción cuando se modificó la proporción de los reactivos de partida.

2'-Halo-4-metilbifenilo puede obtenerse mediante un proceso en el cual se disuelven 1 a menos de 2 eq. de 4-halotolueno en un solvente apróticos que puede seleccionarse de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter de metilo-butilo terciario, éter dibutílico o éter difenílico y la solución se mantiene en alrededor de 15 °C a 80 °C, preferiblemente a temperatura ambiente. 4-Halotolueno puede seleccionarse de p-bromotolueno, p-clorotolueno o p-yodotolueno. Se adicionan 2 a 5 eq de metal y revuelven durante alrededor de 5 a 180 minutos. Por el término metal se contempla aquí cualquier modalidad capaz de formar intermediarios organometálicos tales como, por ejemplo, magnesio, litio o cinc. A la mezcla preparada de esta manera se adiciona a gotas 1 eq. de 1,2-dihalobenceno disuelto en el mencionado solvente a 15 °C hasta 80 °C, preferiblemente a 50 hasta 60 °C durante 1 minuto hasta cinco horas, por ejemplo durante 2 horas y agitado a la misma temperatura por 1 a 48 horas. El dihalobenceno puede seleccionarse de 1-bromo-2-clorobenceno, 1-cloro-2-yodobenceno, 1-bromo-2-yodobenceno, 1,2-dibromobenceno, o 1,2-di-yodobenceno. A la solución de haluro de 4'-metil-bifenil-2-ilmetal obtenida de esta manera en el solvente mencionado se adiciona 1 hasta 5 eq de halógeno elemental a 15 °C hasta 80 °C, preferiblemente a temperatura ambiente. Haluro de 4'-metil-bifenil-2-ilmetal puede ser cualquier compuesto organometálico apropiado tal como, por ejemplo, haluro de 4'-metil-bifenil-2-il magnesio, en cuyo caso haluro puede ser yoduro, bromuro o cloruro, preferiblemente bromuro. Halógeno elemental se selecciona de yodo (I₂) o bromo (Br₂) o cloro (Cl₂). La mezcla se revuelve durante mínimo 5 minutos. El halógeno restante se reduce con solución acuosa de NaHSO₃ o Na₂S₂O₃. Después de procesar con agua y con un solvente no polar, que puede seleccionarse de ésteres, éteres, se adicionan solventes clorados e hidrocarburos, preferiblemente de hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, n-pentano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano. Las fases se separan y la fase orgánica se evapora. El producto se purifica, por ejemplo, mediante cromatografía LPLC. La fase móvil es n-hexano, la fase estacionaria es gel de sílice 60. Las fracciones son seguidas por el método TLC y se recogen. Las fracciones principales evaporan para dar 2-halo-4'-metilbifenilo en un rendimiento de al menos 60%.

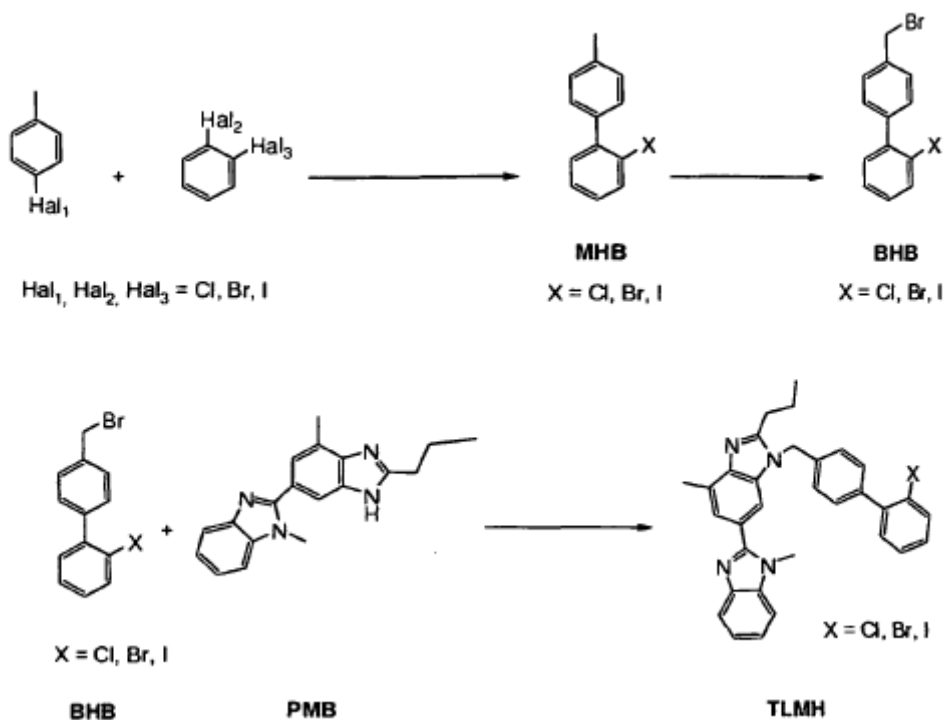
En un ejemplo específico pero preferido, 1.1 eq de 4-bromotolueno se disuelve en un volumen 5 a 7 veces más grande de tetrahidrofurano y la solución se mantiene a temperatura ambiente. Se adicionan 2.5 eq de Mg y revuelven por al menos 30 minutos. A la mezcla preparada de esta manera se adiciona gota a gota 1 eq de 1-bromo-2-clorobenceno diluido por el mismo volumen de tetrahidrofurano a 55 °C durante dos horas y se revuelven la misma temperatura durante 1 a 3 horas. A esta solución de bromuro de 4'-metil-bifenil-2-il magnesio en tetrahidrofurano obtenida de esta manera se adiciona 1 eq de yodo (I₂) y la reacción se procesa tal como se describió antes.

El empleo de exceso de solamente 0.1 eq de 4-halotolueno mejora radicalmente el rendimiento que excede, en este ejemplo específico, 60%. Además, solamente 1 eq de halógeno fue suficiente para extinguir la reacción la cual dura 3 horas a lo sumo. El procedimiento es un gran mejoramiento de los procedimientos conocidos en la bibliografía (Org. Lett. 2000, 2, 3675-3677) que tardan 14 horas en reaccionar usan más de dos veces de exceso de 4-halotolueno y tres veces de exceso de halógeno para alcanzar rendimientos comparables.

En reacciones adicionales, el 2-halo-4'-metil-bifenilo obtenido es halogenado en diclorometano lo cual produce 4'-halometil-2-halo-bifenilo. Los compuestos específicos preparados de esta manera son 4'-bromometil-2-bromo-bifenilo, 4'-yodometil-2-yodobifenilo, 4'-yodometil-2-bromobifenilo, 4'-yodometil-2-cloro-bifenilo, 4'-clorometil-2-yodo-bifenilo, 4'-clorometil-2-bromo-bifenilo, 4'-clorometil-2-cloro-bifenilo. En una modalidad, dicho 4'-halometil-2-halo-bifenilo puede hacerse reaccionar con 2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol (PMB), para producir TLMH.

En una modalidad específica, la invención también proporciona el acoplamiento de 2-halo-4'-bromometil-bifenilo y 2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol, el cual se lleva a cabo, sin limitación, tal como sigue: 10 – 25 mL de sulfolano (tetrametileno sulfona) o N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona o dimetil sulfóxido se cargan al matraz. 0.85 g de 2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol y se adicionan 0.38 g de base fuerte tal como KtBuO o cantidad apropiada de NaOH, KOH, LiOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ o KHCO₃. La mezcla se lleva a la temperatura de aproximadamente 25 °C - 45 °C para disolver todos los componentes. Luego, la solución se lleva a la temperatura de aproximadamente 5 °C a 25 °C y se adicionan de 1 a 1.2 equivalentes de 2-halo-4'-bromometilbifenilo en 5 a 20 mL de solvente durante 0.5 - 5 horas. La mezcla de reacción se revuelve a la misma temperatura durante 0 - 5 horas adicionales. Se adicionan 40 mL de agua desmineralizada y 35 mL de acetato de etilo. Se separan las fases. La fase de EtOAc se lava varias veces con solución acuosa saturada de NaCl. Se evapora el solvente y se adicionan 4 mL de mezcla de EtOAc y acetona. La suspensión se revuelve durante 15 minutos hasta 5 horas. Se filtra el precipitado y seca para producir TLMH.

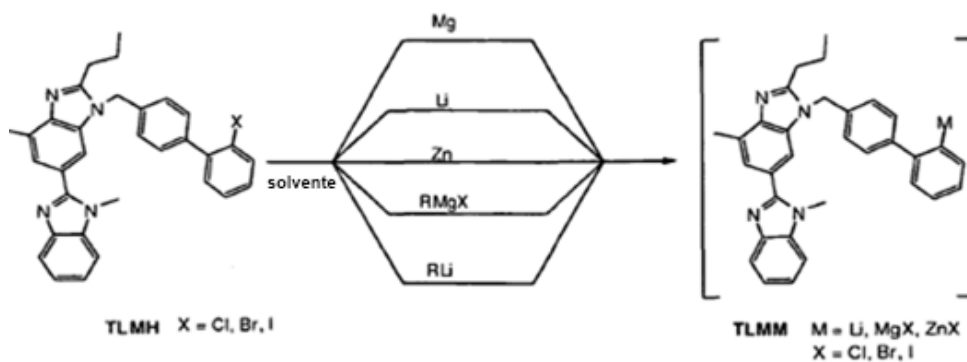
En un ejemplo preferido se prepara telmisartán a partir del intermediario 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo (TLMH) introduciendo un síntón de C-1 en estado de oxidación alto en un procedimiento de dos etapas en un solo recipiente sobre la posición 2'. El esquema 1 representa la síntesis TLMH.



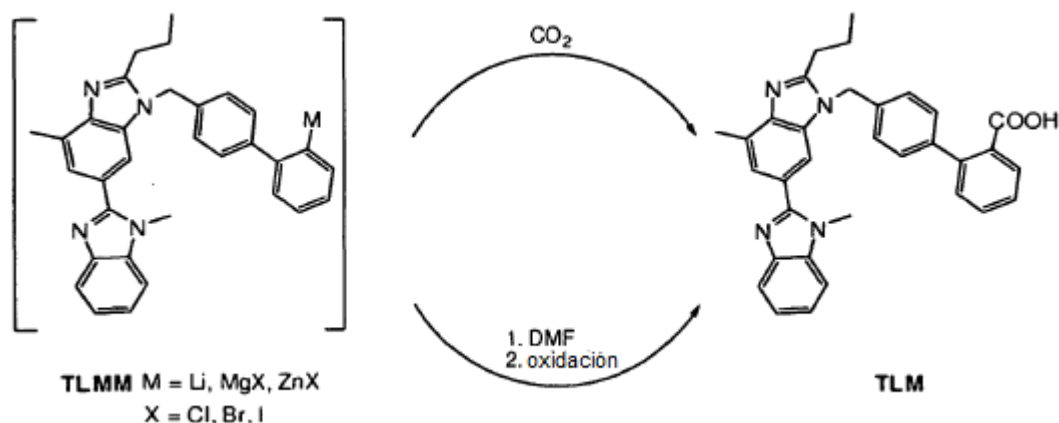
Esquema 1

TLMH se convierte más allá en un compuesto organometálico TLMM tal como se presenta en el esquema 2 el cual se hace reaccionar con un derivado de ácido fórmico tal como un éster o una amida, preferiblemente N,N-dimetilformamida, o dióxido de carbono en la segunda etapa tal como se presenta en el esquema 3.

La fórmula 4 comprende modalidades de TLMH y TLMM, donde TLMH está sustituido con halógeno en la posición 2' de 3'-(bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo, representando 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5'] bibenzoimidazolilo, y TLMM es Li, MgX o ZnX sustituidos en la posición 2' de la parte de bifenilo de 3'-(bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo, donde X se selecciona de yodo, bromo o cloro. Los metales para crear intermediarios organometálicos se seleccionan de alcalinos, alcalino-térreos, metales de transición o lantánidos. En los compuestos organometálicos del tipo TLM-Met, TLM-MetX o (TLM)₂-Met, TLM significa un radical decarboxitelmisartán, Met es un metal (monovalente o bivalente, respectivamente) y X es cloro, bromo o yodo. Metales preferidos son litio, magnesio o cinc.



Esquema 2



Esquema 3

Los compuestos orgánicos de magnesio se preparan como reactivos Grignard del tipo TLM-MgX (X = Cl, Br, I) haciendo reaccionar magnesio con el compuesto halo TLMH, opcionalmente en presencia de un catalizador, preferiblemente yodo o 1,2-dibromoetano. De manera alternativa, los intermediarios Grignard TLM-MgX se preparan mediante reacción de intercambio halógeno/metál con otro reactivo Grignard comercial.

El reactivo orgánico de litio del tipo TLM-Li se preparan preferiblemente a partir de TLMH mediante reacción de intercambio halógeno/metál con líquido elemental o mediante translitación con otro compuesto orgánico de litio, preferiblemente con carbil-litio, preferiblemente aril-litio o alquil-litio, más preferiblemente fenil-litio o butil-litio, de la manera más preferida butil-litio.

Reactivos orgánicos de cinc del tipo TLM-ZnX (X se selecciona de yodo, bromo o cloro) pueden prepararse a partir de TLMH y cinc o de sus derivados pero se preparan preferiblemente a partir de intermediarios organometálicos del tipo TLM-MgX o TLM-Li y halogenuros de cinc anhídridos seleccionados de cloruro, bromuro o yoduro.

El compuesto organometálico se prepara preferiblemente in situ en solventes anhidros preferiblemente seleccionados de éteres y se convierte en telmisartán burbujeando dióxido de carbono o revolviendo con dióxido de carbono sólido (hielo seco) a temperatura desde -50 °C hasta el punto de ebullición, preferiblemente a temperatura ambiente durante 5 minutos hasta 10 horas, preferiblemente 2 hasta cuatro horas.

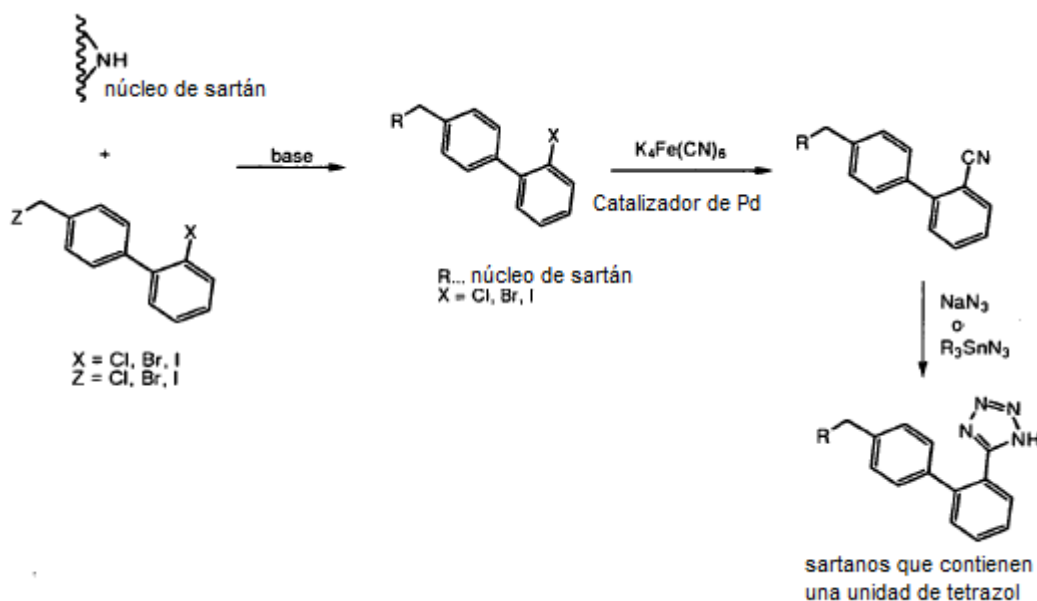
En un ejemplo especial, aunque no limitado, una solución de TLMH en un solvente de éter mencionado previamente se trata con alquil-litio, preferiblemente butil-litio a una temperatura por debajo de 0 °C, preferiblemente por debajo de -40 °C para proporcionar intercambio halógeno/ litio. Después de eso, se burbujea gas dióxido de carbono (CO₂) a través de la solución preparada o ésta se revuelve con un dióxido de carbono sólido (hielo seco) por 5 hasta 300 minutos. Se adiciona HCl o NH₄Cl diluidos y se precipita y se filtra telmisartán. La torta se lava con agua y se aísla telmisartán.

En la reacción alternativa, los intermediarios organometálicos arriba descritos son tratados con derivados de ácido fórmico tales como ésteres y amidas, preferiblemente N,N-dimetilformamida para producir un precursor aldehído de telmisartán el cual puede oxidarse más allá hasta telmisartán.

En un ejemplo especial, aunque no limitado, la solución de compuesto orgánico de litio arriba descrito se extingue con N,N-dimetilformamida a una temperatura por debajo de 0 °C, preferiblemente aumentando lentamente la temperatura desde por debajo de -40 °C hasta temperatura ambiente para obtener 3'-(2'-formil-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo el cual se convierte en telmisartán mediante oxidación con manganeso, como óxido de manganeso (IV) y permanganato de potasio, oxidantes de cromo (VI) tales como productos de adición de cromato de sodio u óxido de cromo (VI), peróxidos tales como peróxido de hidrógeno en agua, ácidos o alcoholes alcanóicos os peróxidos orgánicos tales como peróxidos de alquilo o peroxoácidos carboxílicos o compuestos de cloro en estado superior de oxidación como hipocloritos metálicos u orgánicos o clorato de sodio (III) o compuestos de bromo como bromo, N-bromosuccinimida, sales peroxo inorgánicas como peroxodisulfato de potasio, peroxomonosulfato de potasio, conocido bajo el nombre comercial OXONE® o perborato de sodio u óxido de plata u oxígeno. Preferiblemente se usa clorato (III) de sodio con peróxido de hidrógeno.

En la presente también se divulgan una preparación simple de otros antagonistas de angiotensina II como losartán, irbesartán, candesartán, olmesartán y valsartán, que tienen un residuo tal como un heterociclo o derivado de aminoácido a través de metileno enlazado con un bifenilo y que incluyen un sustituyente tetrazol en el bifenilo en lugar de ácido carboxílico. Para aquellos, 4'-halometil-2-halo-bifenilo está acoplado con un residuo apropiado que podría prepararse u obtenerse tal como se define mediante conocimiento general y se conoce bien por la persona versada en la materia, y el sustituyente halógeno bifenílico se convierte en tetrazol tal como se muestra en el esquema 4.

La base puede seleccionarse a partir de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. En el esquema 4, R₃ representa alquilo.



Esquema 4

Los procesos generales divulgados en la presente utilizan series de reacciones de Grignard que permiten unificar solventes y condiciones de solventes; además, la concentración de componentes en la mezcla de reacción es un aspecto de la invención que se monitorea en línea ventajosamente mediante el uso de análisis con espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR), lo cual permite de esta manera el ajuste de tiempos y temperaturas de reacción en tiempo real o tiempo muy cercano al real. Usando un espectrofotómetro FTIR es posible explorar la cinética de las reacciones químicas orgánicas que no son foto-iniciadas y no tienen rasgos espectrales en el rango ultravioleta-visible. El análisis de FTIR permite medir velocidades, proceso de reacción y puntos y mecanismos de la reacciones en una solución. El análisis de FTIR puede emplearse usando una sonda de fibra óptica adjunta a un espectrómetro, instalada en el contenedor de la mezcla de reacción, en cuyo caso la sonda o espectrómetro pueden controlarse mediante un computador de escritorio que corre un software de soporte. FTIR es especialmente adecuado.

En el análisis en línea (sonda de ATR FTIR) se usa para monitorear las reacciones y los componentes individuales (reactivos, intermedios, producto e impurezas) y/o para ajustar el tiempo de reacción o las temperaturas de reacción. Se usa fondo de aire. Los siguientes picos (alturas calculadas con una línea de base sencilla) son monitoreados: 3242 cm⁻¹, 2339 cm⁻¹, 1509 cm⁻¹, 1486 cm⁻¹, 1405 cm⁻¹, 1393 cm⁻¹, 1227 cm⁻¹, 1039 cm⁻¹, 1034 cm⁻¹, 883 cm⁻¹, 880 cm⁻¹, 826 cm⁻¹, 802 cm⁻¹, 783 cm⁻¹, 752 cm⁻¹, 764 cm⁻¹, 721 cm⁻¹, 694 cm⁻¹. Se usaron herramientas de primera y segunda derivada y herramientas de sustracción de solvente para aislar los picos de componente del espectro IR de la mezcla de reacción.

Los picos en 783 cm⁻¹ y 1227 cm⁻¹ representan el haluro de p-toluil-magnesio, los picos en 1035 cm⁻¹ y 880 cm⁻¹ representan el complejo de éter de un reactivo Grignard y el pico a 695 cm⁻¹ es intermediario (haluro de 1-halofenil-2-magnesio). La reacción se acaba cuando desaparece el pico en 695 cm⁻¹.

De esta manera, en el proceso para compuestos de sartán o 2'-halo-4-metilbifenilos que comprenden intermedios de la reacción o un componente individual que puede monitorearse en línea con análisis de FTIR. Los 2'-halo-4-metilbifenilos pueden prepararse de acuerdo con el proceso que comprende hacer reaccionar 4-halotolueno con un 1,2-dihalobenceno en presencia de un metal tal como magnesio, litio o cinc, lo cual ya es suficiente para la

introducción de análisis en línea de FTIR. Especialmente cuando el intermediario organometálico surgido es extinguido por halógeno elemental, lo que proporciona una señal adicional a monitorearse durante la reacción. El análisis FTIR en línea también puede utilizarse de manera eficiente en los procesos para obtener sartanos tales como telmisartán, losartán, irbesartán, valsartán, olmesartán, candesartán, donde precede el uso de intermediarios organometálicos o es seguido a continuación por los pasos de reacción que producen sartán. Por ejemplo, telmisartán o una sal del mismo pueden prepararse mediante un proceso que comprende convertir 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo en compuesto organometálico y después hacer reaccionar dicho compuesto organometálico con derivado de ácido fórmico o dióxido de carbono. Como un ejemplo, N,N-dimetilformamida, formiato de alquilo puede usarse como un derivado fórmico. Específicamente, 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo puede convertirse con magnesio en reactivo de Grignard mediante reacción de intercambio halógeno/metal en otro reactivo de Grignard, o con litio en reactivo orgánico de litio, o con reactivo orgánico de litio mediante reacción de intercambio halógeno/metal en otro compuesto orgánico de litio o con cinc en reactivo orgánico de cinc. La utilización de análisis de FTIR en línea en el proceso para preparar sartanos en combinación con dicho compuesto organometálico tiene un efecto ventajoso ya que permite conducir exactamente el proceso de síntesis de una manera controlable y eficiente. Otra modalidad de la invención es un contenedor que comprende una mezcla de reacción en combinación con una sonda de FTIR, en cuyo caso la mezcla de reacción comprende un intermediario organometálico o reactivo metálico y el producto final deseado de la reacción se selecciona del grupo que consiste en telmisartán, losartán, irbesartán, candesartán, olmesartán, valsartán y tasosartán, o intermedios, sal, éster o amida de los mismos. Un intermediario organometálico o reactivo metálico puede ser un reactivo de Grignard, litio, reactivo orgánico de litio, cinc, reactivo orgánico de cinc, o similares.

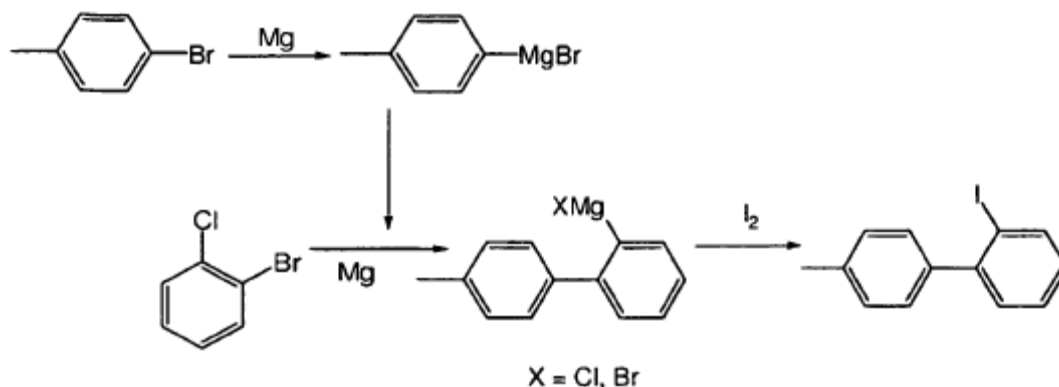
Adicional o alternativamente, se usa electrodo redox para rastrear la concentración de yodo, bromo o cloro.

Un proceso para obtener una composición farmacéutica y/o forma de dosificación puede comprender obtener 2'-halo-4-metilbifenilos, en cuyo caso se hace reaccionar 4-halotolueno con un 1,2-dihalobenceno en presencia de magnesio, litio, cinc, cobalto o cobre, y opcionalmente un catalizador en cuyo caso se usa un exceso de menos de 1 molar de 4-halotolueno con respecto a 1,2-dihalobenceno, y convertirlo en telmisartán; o preparar telmisartán o una sal del mismo comprende convertir 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo en compuesto órgano metálico y hacer reaccionar además dicho compuesto organometálico con éster y amida de ácido fórmico y además oxidación de aldehído, o con dióxido de carbono; y mezclarlo, opcionalmente en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo, con excipiente farmacéutico. Los procesos de preparar telmisartán, en cuyo caso se aplica un intermediario organometálico o reactivo metálico, pueden comprender pasos subsiguientes de mezclar dicho telmisartán, opcionalmente junto con otro ingrediente farmacéutico activo, con excipiente farmacéutico. Un intermediario organometálico puede ser, por ejemplo, un reactivo de Grignard, un reactivo orgánico de litio o reactivo orgánico de cinc. Un reactivo metálico puede ser, por ejemplo, litio o cinc. Excipientes farmacéuticos adecuados son, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), desintegrantes (por ejemplo, almidón, derivados de celulosa), surfactantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), agentes de balanceo de pH (por ejemplo, ácido cítrico, hidróxido de sodio meglumina), materiales de carga (por ejemplo, manitol, derivados de celulosa), vehículos (por ejemplo, agua, glicerina, alcohol), sabores, colorantes (por ejemplo, dióxido de titanio). La razón para introducir un ingrediente farmacéutico activo adicional a la composición farmacéutica y/o forma de dosificación junto con telmisartán es alcanzar un efecto sinérgico de ambos ingredientes farmacéuticos activos, o tener una meta de direccionar dos indicaciones simultáneamente, o reducir efectos secundarios del primer ingrediente farmacéutico activo con la aplicación simultánea o consecutiva del segundo ingrediente farmacéutico activo, o similares. Por ejemplo, otro ingrediente farmacéutico activo puede ser hidroclorotiazida, amlodipino o ramiprilo. La tecnología usada para preparar formulaciones farmacéuticas y/o formas de dosificación pueden ser cualesquiera conocidas por la persona versada en la tecnología farmacéutica. Telmisartán, excipientes y opcionalmente otro ingrediente farmacéutico activo pueden mezclarse simplemente como polvos o disolverse en un solvente adecuado. Pueden aplicarse técnicas de granulación para mejorar las propiedades de manejo de dicha formulación. La granulación seca con compactación o formación de briquetas puede emprenderse para preparar la masa de granulación para formar comprimidos. De manera similar, la granulación en húmedo con granulación por adición o aspersión del líquido sobre las partículas, polvos o sobre gránulos ya secos de los compuestos puede usarse para ayudar a la formulación de los compuestos en la forma de dosificación. Pueden usarse técnicas de granulación para mejorar la capacidad de flujo, de compresión, especialmente cuando la masa está destinada a usarse para formar comprimidos. La granulación también puede reducir formación de polvo y puede determinar las propiedades de disolución. Tales propiedades son deseadas no solamente con los comprimidos sino también en cápsulas. Se sabe que las formas de dosificación pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, pellets, gránulos, polvos, soluciones o similares, en cuyo caso las formas de dosificación sólidas pueden estar además recubiertas o en forma de capas. Pueden usarse aparatos tales como mezcladoras, máquina para hacer comprimidos, extrusor, granulado para preparar la composición farmacéutica y/o la forma de dosificación. Cualquier proceso de acuerdo con la presente invención, compuesto de la fórmula 4, cualquiera de los previamente mencionados 4'-halometil-2-halo-bifenilos, o de preparación de la composición farmacéutica y/o de la forma de dosificación puede usarse para preparar un medicamento, lo que significa que dicho proceso de preparar una composición farmacéutica y/o una forma de dosificación se expande para abarcar los pasos necesarios para preparar un medicamento. Dichos pasos pueden incluir la determinación de la cantidad correcta de ingrediente

farmacéutico activo en la composición farmacéutica y/o la forma de dosificación, la empaquetadura, o la combinación de una composición farmacéutica y/o forma de dosificación con un folleto de producto.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención y no tienen la intención de limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1:



5

Formación de reactivo de Grignard

Se cargan 60 mL de tetrahidrofurano al matraz. Se adicionan 9 g (52.6 mmol) de p-bromotolueno y se mantiene la solución a 20°C. Se adicionan 3.0 g (125 mmol) de Mg y se revuelven durante mínimo 30 minutos.

Acoplamiento

- 10 Se adicionan 9.3 g (48.7 mmol) de 1-bromo-2-clorobenceno en 5 mL de THF a la mezcla de reacción preparada de bromuro de p-toluil magnesio y el resto de magnesio a 55 °C por 2 horas y se revuelven a 55 °C por 2 horas.

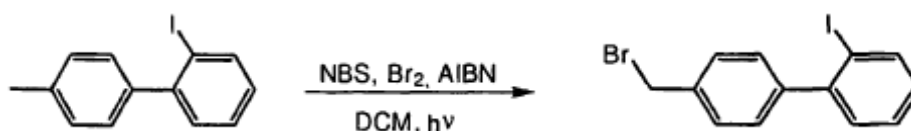
Extinción

- 15 La solución preparada de 2-magnesio bromuro-4'-metil-bifenilo se enfría a temperatura ambiente, y se adicionan 20 mL de tetrahidrofurano además con 12.3 g (48,7 mmol) de yodo (I_2). La mezcla se agita durante mínimo 5 minutos. El yodo restante se neutraliza con solución acuosa de NaHSO_3 . Se adicionan 70 mL de agua desmineralizada y 50 mL de n-hexano. Se separan las fases y la fase superior (n-hexano) se evapora. Se obtienen 15.6 g de líquido amarillento.

- 20 El producto se purifica con cromatografía LPLC. La fase móvil es n-hexano, la fase estacionaria es gel de sílice 60. Se recogen las fracciones. Las fracciones principales se evaporan. Se obtienen 8.6 g (60 %) de 2-yodo-4'-metil-bifenilo (líquido incoloro).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (s, 3H), 7.13 (dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 4H), 7.44 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 8.09 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 146.4, 141.2, 139.3, 137.1, 130.0, 129.0, 128.5, 128.5, 128.0, 98.8, 21.2.

Ejemplo 2: Bromación de 2-yodo-4'-metil-bifenilo



25

- 30 Se cargan 20 mL de diclorometano (DCM) al matraz. Se adicionan 0.73 g de N-bromosuccinimida (NBS), 0.08 g de 2,2'-azoisobutironitrilo (AIBN), 18 mL de Br_2 y 0.9 g de 2-yodo-4'-metilbifenilo. La reacción se lleva a cabo bajo temperatura de reflujo durante mínimo 2 horas y el matraz se ilumina todo el tiempo. La reacción se extingue con solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Las fases se separan y la fase de DCM inferior se lava con agua desmineralizada una vez más. La fase de DCM se evapora y se cargan 4 mL de n-hexano y se revuelve a temperatura ambiente durante

30 minutos. La suspensión se enfría luego a 0 °C y se filtra. Se lava la torta con 2 mL de solvente. Se obtienen 0.6 g de cristales blancos de 4'-bromometil-2-yodo-bifenilo.

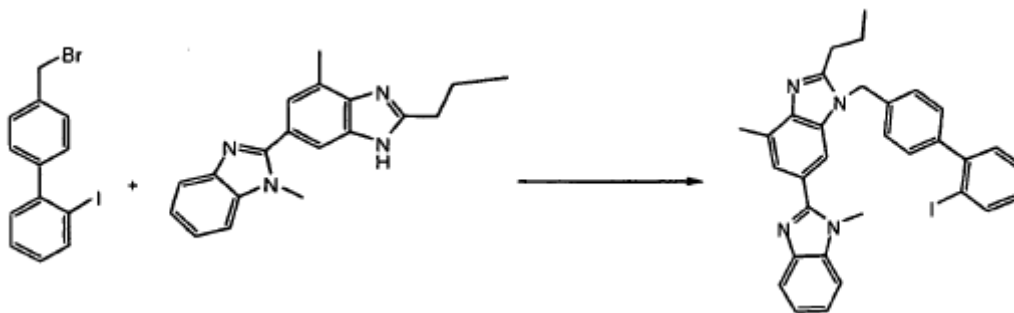
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.58 (s, 2H), 7.06 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (dt, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 145.8, 144.1, 139.5, 137.0, 130.0, 129.6, 128.9, 128.6, 128.1, 98.3, 33.2.

Ejemplo 3: Bromación de 2-yodo-4'-metil-bifenilo

Se disuelven 15,9 g de 2-yodo-4'-metil-bifenilo en 140 mL de diclorometano (DCM) luego se adicionan 0,7 g de 2,2'-azoisobutironitrilo (AIBN), y lentamente primero 1,83 mL y después de 1 h adicionalmente 1,14 mL de Br_2 . La reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo durante 5 horas y el matraz se ilumina todo el tiempo. La reacción se extingue con solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Las fases se separan y la fase inferior de DCM se lava con agua desmineralizada una vez más. La fase de DCM se evapora y se cargan 40 mL de n-hexano y se revuelve a 40 °C por 30 minutos. Luego se enfría a la suspensión a 0 °C y se filtra. La torta se lava con 15 mL de hexano y se obtienen 11,0 g de cristales blancos de 4'-bromometil-2-yodo-bifenilo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.58 (s, 2H), 7.06 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (dt, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 145.8, 144.1, 139.5, 137.0, 130.0, 129.6, 128.9, 128.6, 128.1, 98.3, 33.2.

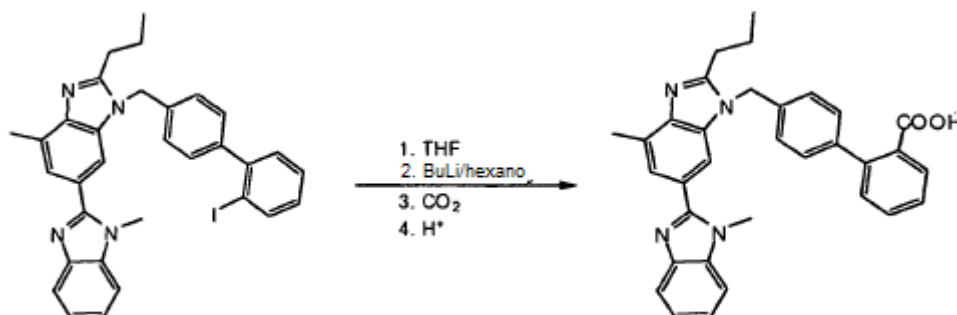
Ejemplo 4: Alquilación de (2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol)



Se cargan 15 mL de sulfolano (tetrametileno sulfona) al matraz. Se adicionan 0.85 g de PMB (2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol) y 0.38 g de ter-butoxido de potasio. La mezcla se calienta por encima de 30 °C para disolver todos los componentes. Luego se enfría la solución por debajo de 15 °C y lentamente se adicionan 1.07 g de 4'-bromometil-2-yodobifenilo en 5 mL de solvente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se revuelve a la misma temperatura por 2 horas adicionales. Se adicionan 40 mL de agua desmineralizada y 35 mL de EtOAc (acetato de etilo). Las fases se separan. La fase superior de EtOAc se lava varias veces con solución acuosa saturada de NaCl. El solvente se evapora y se adicionan 4 mL de mezcla de EtOAc y acetona. La suspensión se revuelve por 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtra y se obtienen 0.94 g de cristales blancos de 3'-(2'-yodo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzimidazolilo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.84 - 1.92 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.03 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 - 7.54 (m, 9H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H).

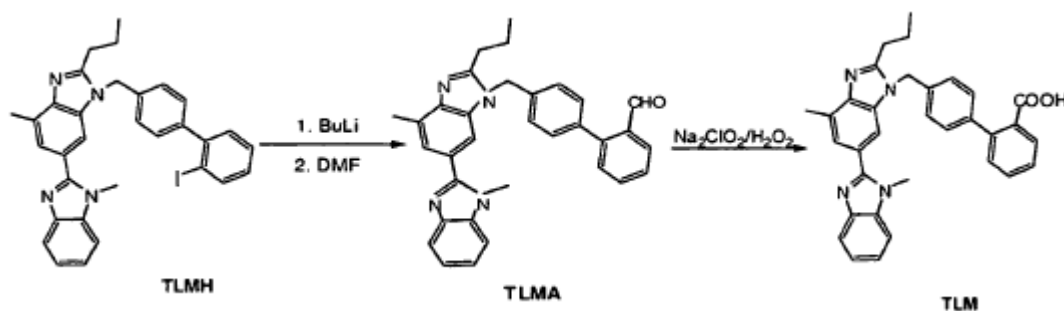
Ejemplo 5: Síntesis de telmisartán



Se disuelven 0.5 g de 3'-(2'-yodo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo en 10 mL de THF y la solución se enfría a temperatura de -60 °C a -70 °C. Se adicionan lentamente 0.58 mL de solución de 1.6 M de butil litio en hexano a la solución y la mezcla de reacción se revuelve por 15 minutos a la misma temperatura.

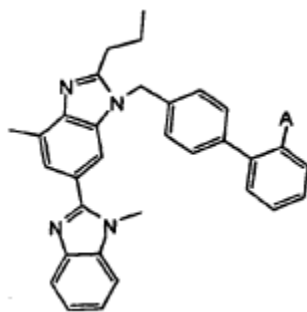
5 Se suspendió CO₂ en polvo, seco, por separado, en aproximadamente 20 ml de THF y se adicionan lentamente la solución preparada de 4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol-3'-il)metil)bifenil-2-il)litio sin extender la temperatura por encima de -40 °C. Después de terminar la adición, se deja que la mezcla se caliente a -10 °C y se revuelve durante 1 hora. Luego se adiciona el HCl diluido y se filtra el telmisartán precipitado. La torta se lava con agua. Se obtienen 0.4 g de telmisartán crudo (2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] ácido benzoico).

10 **Ejemplo 6:** Formación de 3'-(2'-formil-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo y síntesis de telmisartán



REIVINDICACIONES

1. Un proceso para obtener telmisartán o una sal del mismo, caracterizado porque se convierte 3'-(2'-halobifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo en un compuesto organometálico y dicho compuesto organometálico se hace reaccionar además con éster o amida de ácido fórmico y oxida, o con dióxido de carbono.
- 5 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el éster o la amida de ácido fórmico es formiato de N,N-alquilo o dimetilformamida.
3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque 3'-(2'-halobifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo se convierte con magnesio en reactivo de Grignard, o con reactivo de Grignard mediante reacción de intercambio halógeno/metál en otro reactivo de Grignard, o con cinc en un reactivo orgánico de cinc; o se convierte con litio en reactivo orgánico de litio, o con reactivo orgánico de litio mediante reacción de intercambio halógeno/metál en otro reactivo orgánico de litio.
- 10 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el reactivo orgánico de litio es aril-litio o alquil-litio.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto organometálico se prepara en solvente anhidro.
- 15 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto organometálico se convierte en telmisartán burbujeando dióxido de carbono o se revuelve con un dióxido de carbono sólido a temperatura desde -50 °C hasta el punto de ebullición.
7. Un proceso para obtener 3'-(2'-halo-bifenil-4-ilmetil)-1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-[2,5']bibenzoimidazolilo caracterizado por acoplar 2-(1-propil)-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol y 4'-halometil-2-halo-bifenilo.
- 20 8. Un proceso para preparar telmisartán que comprende un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 y además preparar telmisartán.
9. Un compuesto de fórmula 4:



donde A representa X, Li, MgX o ZnX y X representa Cl, Br o I.

- 25 10. Un compuesto seleccionado de 4'-bromometil-2-bromo-bifenilo, 4'-yodometil-2-yodobifenilo, 4'-yodometil-2-bromo-bifenilo, 4'-yodometil-2-cloro-bifenilo, 4'-clorometil-2-yodo-bifenilo, 4'-clorometil-2-bromo-bifenilo, o 4'-clorometil-2-cloro-bifenilo.
11. Un proceso para obtener una composición farmacéutica y/o forma de dosificación que comprende preparar telmisartán o sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 y mezclarlo, opcionalmente en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo, con excipiente farmacéutico.
- 30 12. Uso del proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, para preparar un medicamento.