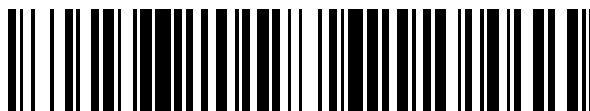


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 686**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010** **E 10769711 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 2426126**

54 Título: **Procedimiento de producción de olmesartán medoxomil**

30 Prioridad:

28.04.2009 JP 2009109159

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

28.01.2015

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

YANAGIHARA, SHIGEO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 686 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 producción de olmesartán medoxomil

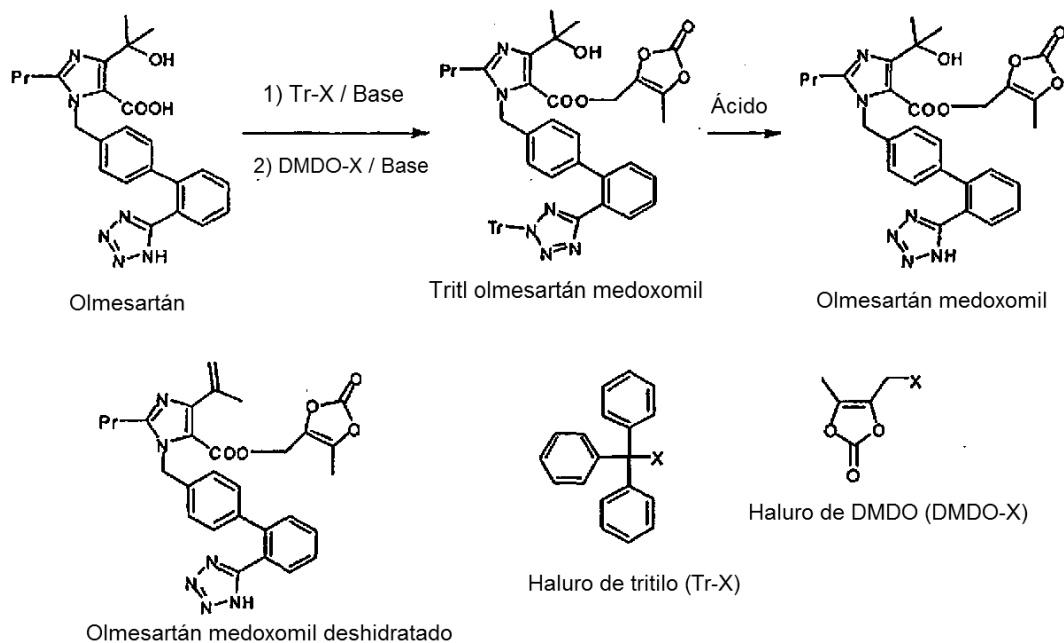
Campo de la técnica

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de olmesartán medoxomil con alta pureza.

5 **Antecedentes de la técnica**

El olmesartán medoxomil, que es un antagonista del receptor de la angiotensina II, es útil como un principio activo en medicamentos para el tratamiento y profilaxis de la hipertensión (por ejemplo, Documentos de patente 1 a 5 o Documentos no de patente 1 y 2). Son necesarias técnicas para la producción de olmesartán medoxomil con alta pureza para el uso de olmesartán medoxomil como medicamento.

- 10 El olmesartán medoxomil se produce a partir de olmesartán mediante las etapas descritas a continuación, pero existe el problema de que el olmesartán, que es un material de partida, el olmesartán medoxomil deshidratado que es un subproducto, o similar, está presente en forma de una impureza.

**Documentos de la técnica anterior**15 **Documentos de patente**

Documento de Patente 1: Solicitud de patente Japonesa examinada (Kokoku) N° Hei 7-121918 (Patente japonesa N° 2082519)

Documento de patente 2: Patente de Estados Unidos N° 5616599

Documento de patente 3: Publicación de patente internacional N° WO2006/029056

20 **Documento de patente 4: Publicación de patente internacional N° WO2006/029057**

Documento de patente 5: Publicación de patente internacional N° WO2006/073519

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996)

Documento no de patente 2: Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (Sankyo Kenkyusho Nempo) 55, 1-91 (2003)

25 **Divulgación de la invención****Objeto de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir olmesartán medoxomil con alta pureza, en el que los contenidos de impurezas, tales como olmesartán y olmesartán medoxomil deshidratado, especialmente el contenido de olmesartán medoxomil deshidratado, se reducen.

Medios para conseguir el objeto

Los inventores presentes han realizado una investigación intensiva sobre procedimientos para la producción de olmesartán medoxomil con alta pureza, en la que los contenidos de impurezas, tales como olmesartán, olmesartán medoxomil deshidratado y olmesartán lactona se reducen, y como resultado se descubrió, sorprendentemente, que es posible reducir el contenido de olmesartán medoxomil deshidratado empleando como disolvente de reacción un disolvente que contiene agua, que se pensó que reducía la eficacia de reacción en las etapas de tritilación y esterificación de DMDO, y completaron la presente invención.

La invención proporciona un procedimiento para la producción de olmesartán medoxomil con alta pureza que comprende etapas de tritilación y esterificación de DMDO usando un disolvente que contiene agua.

La invención abarca los siguientes aspectos (1) a (12).

(1) Un procedimiento para la producción de olmesartán medoxomil que comprende una etapa en la que se produce tritil olmesartán medoxomil (i) haciendo reaccionar olmesartán con haluro de tritilo y después (ii) haciéndolo reaccionar con haluro de DMDO, en un disolvente, en presencia de una base, en el que el agua está presente en la mezcla de reacción en la etapa de tritilación (i) y la etapa de esterificación de DMDO (ii), y el contenido de agua en la mezcla de reacción es 0,3 % (p/p) o más.

(2) El procedimiento de producción de acuerdo con (1), en el que se produce olmesartán medoxomil mediante la retirada del grupo tritilo a partir de tritil olmesartán medoxomil.

(3) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que el contenido de agua en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0.3 a 3.0 % (p/p).

(4) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que el contenido de agua de la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,3 a 1,5 % (p/p).

(5) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que el contenido de agua en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0.4 a 1.3 % (p/p).

(6) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que se añade agua del 1,0 al 28 % (p/p) con respecto a olmesartán a la mezcla de reacción.

(7) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que se añade agua del 1,0 al 13 % (p/p) con respecto a olmesartán a la mezcla de reacción.

(8) El procedimiento de producción de acuerdo con (1) o (2), en el que se añade agua del 2,0 al 10 % (p/p) con respecto a olmesartán a la mezcla de reacción.

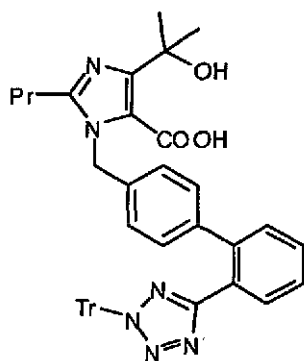
(9) El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de (1) a (8), en la que el disolvente de reacción se usa en una cantidad de 5 a 20 veces (v/p) con respecto a olmesartán.

(10) El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de (1) a (9), en la que el disolvente de reacción es acetona.

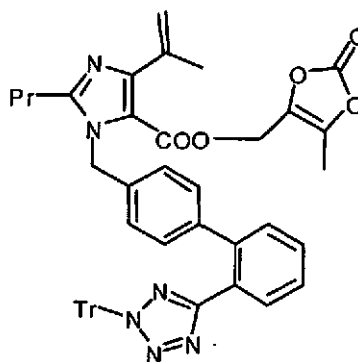
(11) El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de (1) a (10), en la que la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno.

(12) El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de (1) a (11), en la que la porción haluro del haluro de tritilo y el haluro de DMDO es cloruro.

En la presente invención, olmesartán, trítol olmesartán medoxomil, olmesartán medoxomil, olmesartán medoxomil deshidratado, haluro de trítol y haluro de DMDO son compuestos representados por las fórmulas estructurales descritas en la figura anterior, respectivamente. En las fórmulas estructurales de haluro de trítol y haluro de DMDO, cada X representa independientemente un átomo de halógeno, tal como cloro, bromo o yodo. Tr representa trifenilmetilo. DMDO representa la porción en la que X es eliminada en la fórmula estructural de haluro de DMDO. Trítol olmesartán y trítol olmesartán medoxomil deshidratado representan compuestos representados por las fórmulas estructurales descritas en la siguiente figura, respectivamente.



Tritil olmesartán



Tritil olmesartán medoxomil deshidratado

Los nombres de los compuestos de olmesartán, tritil olmesartán medoxomil, olmesartán medoxomil, olmesartán medoxomil deshidratado y cloruro de DMDO (DMDO-Cl) se indican en los Ejemplos que se describen más adelante.

Efecto de la invención

- 5 En la presente invención, es posible proporcionar olmesartán medoxomil con alta pureza, en el que los contenidos de impurezas, tales como olmesartán y olmesartán medoxomil deshidratado, especialmente el contenido de olmesartán medoxomil deshidratado, se reducen.

Modo de realización de la invención

- 10 El olmesartán como material de partida usado en el procedimiento de producción de la presente invención puede producirse fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de patente japonesa examinada (Kokoku) N° Hei 7-121918 (Patente Japonesa N° 2082519; Patente de Estados Unidos N° 5616599) o similares.

El procedimiento para la producción de olmesartán medoxomil con alta pureza mediante la realización de la presente invención es como se indica a continuación.

(Etapa de tritilación)

- 15 Esta etapa es una etapa en la que se produce tritil olmesartán haciendo reaccionar olmesartán con un haluro de tritilo, en un disolvente, en presencia de una base.

Normalmente, se usa cloruro de tritilo o bromuro de tritilo como el haluro de tritilo, y se prefiere cloruro de tritilo.

- 20 El disolvente utilizado no está particularmente restringido y se prefieren disolventes que son fácilmente miscibles con agua, incluyendo cetonas, tales, como acetona y metil etil cetona, éteres tales, como éter dietílico y tetrahidrofurano, y ésteres tales, como acetato de metilo y acetato de etilo. Entre ellos, se prefieren las cetonas y la más preferida es la acetona.

El disolvente de reacción se usa normalmente en una cantidad de 5 a 20 veces (v/p) con respecto a olmesartán, y este no es particularmente restrictivo.

La base utilizada no está particularmente restringida y se usa preferentemente una, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) y la más preferida es DBU.

- 25 La temperatura de no está particularmente restringida y normalmente la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 20 a 60 °C.

A la finalización de la reacción, puede aislarse tritil olmesartán por un procedimiento usado normalmente en el campo de la química orgánica sintética. La mezcla de reacción también puede usarse directamente en la etapa de esterificación de DMDO posterior, sin aislamiento.

- 30 (Etapa de esterificación de DMDO)

Esta etapa es una etapa en la que se produce tritil olmesartán medoxomil, haciendo reaccionar tritil olmesartán con un haluro de DMDO en un disolvente, en presencia de una base.

Normalmente, se usa cloruro de DMDO o bromuro de DMDO como el haluro de DMDO, y se prefiere el cloruro de DMDO.

- 35 El disolvente utilizado es el mismo que en la etapa de tritilación anterior, y se prefieren cetonas, especialmente acetona.

La base utilizada es la misma que en la etapa de tritilación anterior, y se prefiere DBU.

La temperatura de reacción no está particularmente restringida, y normalmente la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 20 a 60 °C.

- 40 A la finalización de la reacción, puede aislarse tritil olmesartán medoxomil por un procedimiento usado normalmente en el campo de la química orgánica sintética.

- 45 Cuando la etapa de tritilación y la etapa de esterificación de DMDO se realizan en agua que contiene acetona, puede obtenerse tritil olmesartán medoxomil en forma de cristales en bruto añadiendo un volumen del 20 al 40 % de agua a la mezcla de reacción y enfriando la mezcla de reacción. Pueden obtenerse cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil disolviendo cristales en bruto de este en un disolvente, tratando con un adsorbente y añadiendo de agua después de la retirada del adsorbente para que se cristalice. Específicamente, los cristales purificados pueden obtenerse tratando los cristales en bruto con carbono activo en acetona y añadiendo de agua después de la retirada del carbono activo.

La presente invención **está caracterizada porque** el agua está presente en la mezcla de reacción en la etapa de tritilación y la etapa de esterificación de DMDO descritas anteriormente.

La cantidad de agua presente en la mezcla de reacción puede ajustarse normalmente añadiendo agua a la mezcla de reacción. Puede añadirse agua de una sola vez en la etapa de tritilación, y también puede añadirse por separado en la etapa de tritilación y en la etapa de esterificación de DMDO.

La cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción se ajusta preferentemente tomando en consideración el contenido de agua en los materiales de partida, reactivos de reacción y disolvente, para hacer adecuada la cantidad de agua presente en la mezcla de reacción como un todo (el contenido de agua en la mezcla de reacción).

El agua contenida en la mezcla de reacción se define como la proporción % (p/p) del contenido de agua total (peso) con respecto al peso total del conjunto de la mezcla de reacción, sumando el contenido de agua en los materiales de partida, reactivos de reacción y disolvente de reacción.

El contenido de agua en los materiales de partida, reactivos de reacción y disolvente de reacción puede medirse usando un aparato de medición de humedad Karl Fischer. Para reactivos o disolventes disponibles en el mercado, estos pueden calcularse usando los valores medidos o valores convencionales descritos en el prospecto del fabricante.

El límite inferior del contenido de agua en la mezcla de reacción es 0,3 % (p/p) o superior, y preferentemente 0,4 % (p/p) o superior y más preferentemente 0,5 % (p/p) o superior.

Normalmente, el límite superior de la misma es 3 % (p/p) o inferior, y preferentemente 2 % (p/p) o inferior y más preferentemente 1,5 % (p/p) o inferior.

Cuando el contenido de agua en la mezcla de reacción aumenta, la eficacia de las reacciones de tritilación y esterificación de DMDO se reduce, alargando potencialmente el tiempo de reacción o disminuyendo el rendimiento de reacción. Por lo tanto, tomando en consideración la reducción del contenido de impurezas y la eficacia de reacción, el contenido de agua en la mezcla de reacción es preferentemente 1,3 % (p/p) o inferior.

Normalmente, el contenido de agua en la mezcla de reacción es de 0,3 a 3,0 % (p/p), preferentemente de 0,3 a 1,5 % (p/p), más preferentemente de 0,4 a 1,5 % (p/p) y más preferentemente de 0,4 a 1,3 % (p/p).

La cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción puede ajustarse más convenientemente en términos de la proporción % (p/p) con respecto a olmesartán (peso) como material de partida.

Normalmente, se usa olmesartán como el material de partida que tiene un contenido de agua de 0,3 a 0,5 % (p/p). Normalmente se usa DBU que tiene un contenido de agua de aproximadamente 0,5 %. Normalmente, cloruro de trifenilmetilo (TPC) y cloruro de DMDO, esencialmente no contienen agua. Cuando se usa acetona como disolvente, normalmente se usa aquella que tiene un contenido de agua de aproximadamente 0,2 %. Normalmente se usa acetona en una cantidad de 5 a 20 veces (v/p) con respecto a olmesartán.

Cuando la reacción se realiza en estas condiciones, normalmente el límite inferior de la cantidad de agua añadida es 1,0 % (p/p) o superior, preferentemente 2,0 % (p/p) o superior y más preferentemente 4,0 % (p/p) o superior, con respecto a olmesartán. Cuando el contenido de agua en los materiales de partida, reactivos y disolvente es superior al descrito anteriormente, la cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción puede ser inferior.

Normalmente, el límite superior de la misma es 28 % (p/p) o inferior, y preferentemente 18 % (p/p) o inferior y más preferentemente 13 % (p/p) o inferior. Tomando en consideración la reducción del contenido de impurezas y la eficacia de reacción, es preferentemente 10 % (p/p) o inferior.

Normalmente, la cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción es de 1,0 a 28 % (p/p), preferentemente de 1,0 a 13 % (p/p), más preferentemente de 2,0 a 13 % (p/p) y más preferentemente de 2,0 a 10 % (p/p), con respecto a olmesartán.

El tritil olmesartán medoxomil obtenido en las etapas descritas anteriormente puede convertirse en olmesartán medoxomil de alta pureza mediante una etapa de destritilación (una etapa de retirada de un grupo tritilo). El procedimiento para la producción de olmesartán medoxomil en la presente invención comprende una etapa en la que se produce olmesartán medoxomil aplicando una etapa de destritilación al tritil olmesartán medoxomil obtenido en las etapas descritas anteriormente. Es una característica de la presente invención que se reduzca el contenido de olmesartán medoxomil deshidratado. La etapa de destritilación puede hacerse mediante los procedimientos descritos en, por ejemplo, el Documento de patente 1, Documento de patente 2, Documento no de patente 1 o Documento no de patente 2, y no está particularmente restringida a los mismos.

El olmesartán medoxomil obtenido mediante el procedimiento de producción de la presente invención comprende un 0,3 % o menos de olmesartán medoxomil deshidratado, preferentemente 0,25 % o menos y más preferentemente 0,2 % o menos. El contenido puede representarse como el porcentaje de área (%) medido mediante un procedimiento de cromatografía líquida y, por ejemplo, puede determinarse por el procedimiento descrito en la sección

"Procedimiento de medición del contenido de olmesartán medoxomil e impureza" más adelante.

Cuando se usa olmesartán medoxomil con alta pureza obtenido en la presente invención como medicamento, la dosificación puede variarse en base a diversas condiciones, incluyendo síntomas, edad, peso corporal del paciente o similares. La dosificación difiere dependiendo de los síntomas, edad, etc., y en una administración oral, puede ser 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) como el límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como el límite superior por día, con 1 a 6 veces de administración al día, dependiendo de los síntomas.

Cuando se usa para un ser humano adulto, normalmente se administra por vía oral a una dosis de 5 a 40 mg una vez al día y más preferentemente se administra un comprimido que comprende una dosificación seleccionada entre 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg por vía oral una vez al día.

Un medicamento que comprende olmesartán medoxomil con alta pureza obtenido en la presente invención es eficaz para la profilaxis o tratamiento de la hipertensión o enfermedades derivadas de la hipertensión (más específicamente, hipertensión, cardiopatías [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia, insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], enfermedades renales [nefropatía diabética, nefritis glomerular o esclerosis renal], enfermedades cerebrovasculares [infarto cerebral o hemorragia cerebral]) o similares.

Ejemplos

La presente invención se explica con mayor detalle a través de los siguientes Ejemplos o similares, y la presente invención no se limita a los mismos.

(Ejemplo 1)

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

Se mezclaron ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (20 g), acetona (155 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (22,6 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (16,2 g) y se añadió agua (0,4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 30,5 °C durante 1 hora y después de 48 a 52 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se añadió agua (0,6 ml), se vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-C1] (14,67 g) y la mezcla de reacción se agitó de 28 a 30 °C durante 3 horas y después de 48 a 52 °C durante 3,5 horas.

(2) Obtención de cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C y se vertió agua (64 ml), y la mezcla de reacción se agitó a entre 15 y 25 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con acetona-agua (98 ml), y se obtuvieron cristales en bruto húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (47,45 g).

(3) Obtención de cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil

Se mezclaron acetona (174,6 ml), cristales en bruto húmedos de tritil olmesartán medoxomil (42,75 g) y carbono activo (0,77 g), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 45 minutos. El carbono activo se retiró por filtración de la mezcla de reacción y se lavó con acetona (17,4 ml). Después de verter agua (58 ml) en el filtrado a 30 °C, se agitó de 28 a 32 °C durante 30 minutos, se vertió de manera adicional agua (6,7 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a entre 0 y 5 °C. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron acetona-agua (88 ml) y agua (88 ml), y se obtuvo un producto húmedo de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil] (38,56 g). (4) Se sometieron cristales purificados húmedos de tritil olmesartán medoxomil (34,71 g) a una reacción de destritilación para obtener 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de olmesartán medoxomil con alta pureza] (18,23 g).

(Ejemplo 2)

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

A una mezcla de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (20 g), acetona (155 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (18,4 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (16,28 g) se le añadió agua (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 31,8 °C durante 1 hora y después de 48 a 52 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se añadieron agua (0,6 ml) y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-CI] (12,12 g), y la mezcla de reacción se agitó de 28 a 30 °C durante 3 horas y después de 48 a 52 °C durante 3,5 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C y se vertió agua (64 ml), y la mezcla de reacción se agitó de 15 a 25 °C durante 30 minutos y después se enfrió a entre 0 y 5 °C. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con acetona-agua (98 ml) y se obtuvieron cristales en bruto húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (49,36 g).

(3) Cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil

Una mezcla de acetona (174,6 ml), cristales en bruto húmedos de tritil olmesartán medoxomil (44,46 g) y carbono activo (0,77 g) se agitó de 48 a 52 °C durante 50 minutos. El carbono activo se separó por filtración y se lavó con acetona (17,4 ml). Después de verter agua (58 ml) en el filtrado a 30 °C, se agitó de 28 a 32 °C durante 30 minutos, se vertió más cantidad de agua (6,7 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a entre 0 y 5 °C. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con acetona-agua (88 ml) y agua (88 ml), y se obtuvo un producto húmedo de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil] (38,17 g). (4) Se sometieron cristales purificados húmedos de tritil olmesartán medoxomil (34,37 g) a una reacción de destritolación para obtener 4-(1-hidraxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de olmesartán medoxomil con alta pureza] (18,18 g).

(Ejemplo 3)

(1) Reacciones de tritolación y esterificación de DMDO

A una mezcla de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (20,33 g), acetona (160 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (18,41 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (16,56 g) se le añadió agua (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 52 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a entre 15 y 20 °C, se vertieron agua (0,6 ml) y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-C1] (12,2 g) y la mezcla de reacción se agitó de 28 a 30 °C durante 3 horas y después de 48 a 52 °C durante 3 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C, se vertió agua (66 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 15 a 25 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con acetona-agua (100 ml) y se obtuvieron cristales en bruto húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (44,8 g).

(3) Cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil

Una mezcla de acetona (180 ml), cristales en bruto húmedos de tritil olmesartán medoxomil (40,32 g) y carbono activo (1,58 g) se agitó de 45 a 55 °C durante 36 minutos. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con acetona (18 ml). Después de verter agua (60 ml) en el filtrado a 23,4 °C, se agitó de 15 a 35 °C durante 30 minutos, se vertió más cantidad de agua (6,8 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a entre 0 y 5 °C. Los cristales se retiraron por filtración y se lavaron con acetona-agua (90 ml) y agua (90 ml), y después se secaron a presión reducida mientras que la temperatura se elevaba a 40 °C. Se obtuvo 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil] (30,04 g). (4) Se sometieron cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil (27,04 g) a una reacción de destritolación para obtener 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de olmesartán medoxomil con alta pureza] (18,29 g).

(Ejemplo 4)

(1) Reacciones de tritolación y esterificación de DMDO

A una mezcla de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (10,53 g), acetona (80 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (11,6 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (8,22 g), se le añadió agua (0,185 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 30 a 35 °C durante 35 minutos y después de 48 a 52 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-CI] (7,45 g) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2,5 horas y después a 50 °C durante 3 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C y se vertió agua (33 ml) en la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con acetona-agua (50 ml) y después se secaron al vacío para

obtener cristales en bruto de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (17,79 g).

(Ejemplo 5)

5 (1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

A una mezcla de acetona (1633,4 l), ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (210 kg), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (237 kg) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (168 kg), se le añadió agua (4,2 kg) y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 54 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a entre 10 y 20 °C, se vertieron agua (6 kg) y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (154 kg) y la mezcla de reacción se agitó de 28 a 32 °C durante 3 horas y después de 48 a 52 °C durante 3,5 horas.

10 (2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C, se vertió agua (672 l) y la mezcla de reacción se agitó de 15 a 25 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales se sometieron a filtración centrífuga, se lavaron con acetona-agua (765 l) y se obtuvieron cristales en bruto húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil].

15 (3) Cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil

Una mezcla de acetona (2039,9 l), cristales en bruto húmedos de tritil olmesartán medoxomil (cantidad completa) y carbono activo (7,2 kg) se agitó de 45 a 55 °C durante 1 hora. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con acetona (204,7 l). Después de verter agua (678 l) en el filtrado de 25 a 35 °C, se vertió agua (78 l) a 25,4 °C, y la mezcla de reacción se enfrió a entre 0 y 5 °C. Los cristales se sometieron a filtración centrífuga y se lavaron con acetona-agua (873 l) y más cantidad de agua (873 l), y se obtuvo un producto húmedo de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales purificados de tritil olmesartán medoxomil] (405,2 kg).

(4) Se sometieron cristales purificados húmedos de tritil olmesartán medoxomil (405,2 kg) a una reacción de destritilación para obtener 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de olmesartán medoxomil con alta pureza] (227,81 kg).

30 (Ejemplo 6)

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de and DMDO

A una mezcla de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (10,53 g), acetona (80 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (11,6 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (8,22 g), se le añadió agua (0,185 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 30 a 35 °C durante 1 hora y después a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C, se vertieron agua (0,615 ml) y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (7,45 g) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2,5 horas y después a 50 °C durante 4,5 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a 28 °C, se vertió agua (33 ml) en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 40 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. El producto obtenido se filtró, se secó al vacío y se obtuvieron cristales en bruto de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (18,09 g).

(Ejemplo 7)

45 (1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

A una mezcla de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (10,53 g), acetona (80 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (11,6 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (8,22 g), se le añadió agua (0,185 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 30 a 35 °C durante 1 hora y después de 48 a 52 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a entre 15 y 20 °C, se vertieron agua (0,95 ml) y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (7,45 g) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2,5 horas y después a 50 °C durante 4,5 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C, se vertió agua (33 ml) en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. El producto obtenido se filtró, se lavó con acetona-agua (50 ml) y se secó al vacío, y se obtuvieron cristales en bruto de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (17,54 g).

(Ejemplo de referencia 1)

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

5 Una mezcla de ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (35,6 g), acetona (280 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (40,56 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (28,8 g) se hizo reaccionar de 48 a 52 °C durante 2 horas. Se vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (26,1 g) en la mezcla de reacción y se hizo reaccionar a 30 °C durante 3 horas y después a 50 °C durante 3 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

10 La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C, se vertió en agua (116 ml) y la mezcla de reacción se agitó de 15 a 35 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con acetona-agua (175 ml) y se obtuvieron cristales en bruto húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (74,14 g).

15 (3) Cristales de tritil olmesartán medoxomil

Una mezcla de acetona (350 ml), cristales en bruto húmedos de tritil olmesartán medoxomil (73,16 g) y carbono activo (3 g) se agitó de 45 a 55 °C durante 30 minutos. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con acetona (35 ml). Después de verter agua (130 ml) en el filtrado a 28,5 °C, se agitó de 15 a 35 °C durante 30 minutos y después se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con acetona-agua (175 ml) y agua (175 ml), y se obtuvo un producto húmedo de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de tritil olmesartán medoxomil] (82,15 g). (4) Se sometieron los cristales de tritil olmesartán medoxomil (80,15 g) a una reacción de destritilación para obtener 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de olmesartán medoxomil] (36,70 g).

(Ejemplo de referencia 2)

(1) Reacciones de tritilación y esterificación de DMDO

30 Una mezcla de acetona (440,5 l), ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán] (58,2 kg), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (63,8 kg) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (44,9 kg) se hizo reaccionar de 48 a 52 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25,1 °C, se vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (41,1 kg) y la mezcla de reacción se hizo reaccionar de 28 a 32 °C durante 3 horas y después de 48 a 52 °C durante 3 horas.

(2) Cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil

35 La mezcla de reacción se enfrió a entre 28 y 32 °C y se vertió agua (182 l) en la mezcla de reacción, y se agitó de 15 a 25 °C durante 30 minutos, se enfrió a entre 0 y 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales se sometieron a filtración centrífuga, se lavaron acetona-agua (276,1 l) y se obtuvieron cristales en bruto húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales en bruto de tritil olmesartán medoxomil] (110,3 kg).

(3) Cristales de tritil olmesartán medoxomil

40 Una mezcla de acetona (550,5 l), cristales en bruto húmedos de tritil olmesartán medoxomil (110,3 kg) y carbono activo (4,7 kg) se agitó de 45 a 55 °C durante 40 minutos. El carbono activo se retiró por filtración y se lavó con acetona (83,5 l). Después de verter agua (216 l) en el filtrado de 15 a 35 °C, se agitó durante 15 minutos y se enfrió a entre 0 y 5 °C. Los cristales se sometieron a filtración centrífuga, se lavaron con acetona-agua (276,1 l) y agua (275 l), y se obtuvo un producto húmedo de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de tritil olmesartán medoxomil] (107,77 kg). (4) Se sometieron los cristales húmedos de tritil olmesartán medoxomil (107,72 kg) a una reacción de destritilación para obtener 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [cristales de olmesartán medoxomil] (61,57 kg).

50

(Producción de muestra de impureza)

(Olmesartán medoxomil deshidratado (Compuesto B))

Se añadió 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [olmesartán medoxomil] (20,0 g) en N,N-dimetilacetamida anhidra (80 ml) en una corriente de nitrógeno y después de confirmarse la disolución, se vertió ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a aproximadamente 100 °C durante 2,5 horas. A la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C y se vertió en agua fría (80 ml). Después de verter cloruro de metileno (80 ml), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4,2 con hidróxido sódico al 25 %. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (80 ml) y se concentró a presión reducida para obtener 22,58 g de 4-isopropenil-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [olmesartán medoxomil deshidratado en bruto] en forma de una espuma.

El olmesartán medoxomil deshidratado en bruto obtenido se disolvió en cloruro de metileno (45 ml), se adsorbió sobre gel de sílice (340 g) y se separó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de disolventes de cloruro de metileno y etanol con una relación de mezcla de 99:1 a 99:5, y el eluyente se concentró a presión reducida para obtener 7,84 g de olmesartán medoxomil deshidratado con alta pureza (Compuesto B). Espectro de masas (FAB) m/z: 541 (M+H)⁺.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,53-1,63 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 7,6 Hz), 5,03 (2H, s), 5,18 (1H, s), 5,24 (1H, s), 5,45 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,52-7,68 (4H, m) (Tritil olmesartán medoxomil deshidratado (Compuesto B tritilado))

Se mezclaron ácido 4-isopropenil-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico [olmesartán deshidratado, compuesto 34b descrito en J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996)] (139,36 g), acetona (1022,3 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (154,3 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (109,6 g) y la mezcla se agitó de 48 a 52 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se añadió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (99,1 g) y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 52 °C durante 2,5 horas y después de 55 a 58 °C durante 1,5 horas. Se añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (45,4 g) y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (49,5 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó de 56 a 57 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (3000 ml) y agua (1000 ml) y se extrajo 4 veces. La fase orgánica obtenida se concentró a presión reducida para obtener 327,83 g de 4-isopropenil-2-propil-1-[[2'-(1,3-dioxol-2-il)-2H-tetrazol-5-il]bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo [tritil olmesartán medoxomil deshidratado en bruto] en forma de un aceite.

El tritil olmesartán medoxomil deshidratado en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se adsorbió sobre gel de sílice (1700 g) y se separó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de disolventes de n-hexano y acetato de etilo con una relación de mezcla de 8:2 a 3:7, y el eluyente se concentró a presión reducida para obtener 68,8 g de tritil olmesartán medoxomil deshidratado con alta pureza (Compuesto B tritilado).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60-1,74 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,54 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,76 (2H, t), 5,26 (1H, s), 5,29 (1H, s), 5,37 (2H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,94-6,97 (6H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,52 (12H, m), 7,87 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz)

Espectro de masas (FAB) m/z: 783 (M+H)⁺

(Procedimiento de medición de contenido de olmesartán medoxomil e impureza)

Condiciones de medición (Procedimiento de cromatografía líquida)

Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 250 nm)

Columna de análisis: Tubo de acero inoxidable con un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud 10 cm se empaquetó con 3,5 µm de gel de sílice octilsililado para cromatografía líquida. Columna Guard: Tubo de acero inoxidable con un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud de 5 cm se empaquetó con una carga para cromatografía líquida (y se instaló inmediatamente después de una bomba de suministro de líquidos en el extremo de la fase móvil A de un sistema de gradiente de alta presión).

Temperatura de la columna: Temperatura constante cercana a 40 °C

Fase móvil A: Una mezcla de tampón fosfato 0,015 mol/l (pH 3,5)/acetonitrilo (4:1)

Fase móvil B: Una mezcla de acetonitrilo/tampón fosfato 0,015 mol/l (pH 3,5) (4:1)

Caudal: Ajustado de manera que el tiempo de retención de olmesartán medoxomil es aproximadamente 10 minutos (tasa constante de aproximadamente 1 ml/min).

Suministro de fase de móvil: La relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B se cambia para controlar el gradiente de concentración de la siguiente manera.

(Tabla 1)

Tiempo de vertido de la muestra (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0-10	75	25
10-35	75>>0 (gradiente lineal)	25>>100 (gradiente lineal)
35-45	0	100

(Procedimiento de medición de contenidos de trítol olmesartán medoxomil e impurezas)

Condiciones de medición (Procedimiento de cromatografía líquida)

- 5 Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 225 nm)
 Columna de análisis: Un tubo de acero inoxidable con un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud de 25 cm se empaquetó con 5 µm de gel de sílice octilsililado para cromatografía líquida.
 Temperatura de la columna: Temperatura constante próxima a 40 °C
 Fase móvil A: Solución de ácido fosfórico de 0,005 mol/l
 Fase móvil B: Acetonitrilo
 Caudal: Ajustado de manera que el tiempo de retención de trítol olmesartán medoxomil es aproximadamente 10 minutos (tasa constante de aproximadamente 1 ml/min).
 Fase de suministro móvil: La relación de mezcla de la fase móvil A y la fase móvil B se cambia para controlar el gradiente de concentración de la siguiente manera.

(Tabla 2)

Tiempo de vertido de la muestra (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0-20	30	70
20-25	30>>10 (gradiente lineal)	70>>90 (gradiente lineal)
25-45	10	90

(Tabla 3)

(Valores medidos de contenido de olmesartán medoxomil e impurezas)

	Contenido de agua		Contenido de OLM %	Pureza de OLM	
	Agua en la mezcla de reacción % (p/p)	Agua añadida % (p/p)		Compuesto A %	Compuesto B %
Ejemplo 1	0,70	5,0	99,58	0,14	0,15
			99,58 *1	0,06 *2	0,17*3
Ejemplo 2	0,71	5,0	99,58	0,15	0,19
			99,62 *1	0,07 *2	0,13*3
Ejemplo 3	0,75	4,9	99,61	0,07	0,21
			99,45 *1	0,12 *2	0,19 *3
Ejemplo 4	0,35	1,8	- *5	- *5	- *5
			99,36 *1	0,15 *2	0,23 *3
Ejemplo 5	0,70	4,9	99,66	0,07	0,15
			99,6 *1	ND *2*4	0,1 *3
Ejemplo 6	1,00	7,6	- *5	- *5	- *5
			99,33 *1	0,15 *2	0,15 *3
Ejemplo 7	1,35	10,8	- *5	- *5	- *5
			99,23 *1	0,26 *2	0,13 *3
Ejemplo de Referencia 1	0,22	0	99,34	0,13	0,43
			99,50 *1	0,09 *2	0,38 *3
Ejemplo de Referencia 2	0,25	0	99,14	0,04	0,32
			99,51 *1	0,03 *2	0,33 *3

- 20 El contenido de OLM y el contenido de impurezas se indican como porcentajes de área (%) medidos mediante el procedimiento de cromatografía líquida descrito anteriormente.

- En la tabla, "agua en la mezcla de reacción" indica la relación % (p/p) del contenido de agua total con respecto a la mezcla de reacción durante las reacciones de tritilación y esterificación de DMDO. "Agua añadida" indica la relación % (p/p) de agua añadida con respecto a olmesartán como material de partida en las reacciones de tritilación y esterificación DMDO.

OLM representa olmesartán medoxomil, Compuesto A representa olmesartán y Compuesto B representa olmesartán medoxomil deshidratado.

*1 representa la pureza de tritil olmesartán medoxomil en cristales de tritil olmesartán medoxomil obtenidos en las reacciones de tritilación y esterificación de DMDO.

*2 representa el contenido de tritil olmesartán en cristales de tritil olmesartán medoxomil obtenidos en las reacciones de tritilación y esterificación de DMDO.

5 *3 representa el contenido de tritil olmesartán medoxomil deshidratado en cristales de tritil olmesartán medoxomil obtenidos en las reacciones de tritilación y esterificación de DMDO.

*4 representa "no detectado" (por debajo del límite de detección).

*5 representa "no medido".

10 En el Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 5, Ejemplo de referencia 1 y Ejemplo de referencia Ejemplo 2, se sometió olmesartán a reacciones de tritilación y esterificación de DMDO, y después a una etapa de destritilación para obtener olmesartán medoxomil. El contenido de impurezas se evaluó mediante analizando la pureza y el contenido de impurezas de olmesartán medoxomil como el producto final.

15 En el Ejemplo 4, Ejemplo 6 y Ejemplo 7, se realizaron reacciones hasta la tritilación y esterificación de DMDO de olmesartán. En estos ejemplos, se analizaron la pureza y el contenido de impurezas de tritil olmesartán medoxomil, como un intermedio sintético de olmesartán medoxomil, para estimar la pureza y el contenido de impurezas de olmesartán medoxomil que se obtuvo mediante la conversión en el producto final. Tritil olmesartán medoxomil, tritil olmesartán y tritil olmesartán medoxomil deshidratado en forma de intermedios sintéticos se corresponden con olmesartán medoxomil, olmesartán y olmesartán medoxomil deshidratado en forma de productos finales, respectivamente. Un grupo tritilo se retira en la reacción de destritilación, y el contenido de olmesartán medoxomil deshidratado se conserva en la reacción de destritilación.

20 En los Ejemplos 1 a 7, en los que se añadió agua a la mezcla de reacción en la etapa de tritilación y la etapa de esterificación de DMDO, la cantidad producida de olmesartán medoxomil deshidratado (Compuesto B) se redujo claramente en comparación a los Ejemplos de Referencia 1 y 2 en los que no se añadió agua. A pesar de la preocupación de que la adición de agua aumentaría la producción de olmesartán (Compuesto A) que se forma mediante hidrólisis del éster DMDO, no se observó ningún aumento significativo con un contenido óptimo de agua.

Aplicabilidad industrial

25 En la presente invención, se proporcionan olmesartán medoxomil con alta pureza en el que el contenido de impurezas tales como olmesartán y olmesartán medoxomil deshidratado, especialmente el contenido de olmesartán medoxomil deshidratado, se reducen y un procedimiento para producirlo.

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de olmesartán medoxomil que comprende una etapa en la que se produce tritil olmesartán medoxomil (i) haciendo reaccionar olmesartán con haluro de tritilo y después (ii) haciéndolo reaccionar con haluro de DMDO, en un disolvente en presencia de una base, en la que está presente agua en la mezcla de reacción en la etapa de tritilación (i) y la etapa de esterificación de DMDO (ii), y el contenido de agua en la mezcla de reacción es 0,3 % (p/p) o superior.
2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se produce olmesartán medoxomil mediante la retirada del grupo tritilo a partir de tritil olmesartán medoxomil.
3. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido de agua en la mezcla de reacción es de 0,3 a 3,0 % (p/p).
4. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido de agua en la mezcla de reacción es de 0,3 a 1,5 % (p/p).
5. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido de agua en la mezcla de reacción es de 0,4 a 1,3 % (p/p).
6. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que se añade agua del 1,0 al 28 % (p/p) con respecto a olmesartán a la mezcla de reacción.
7. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que se añade agua del 1,0 al 13 % (p/p) con respecto a olmesartán a la mezcla de reacción.
8. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que se añade agua del 2,0 al 10 % (p/p) con respecto a olmesartán a la mezcla de reacción.
9. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el disolvente de reacción se usa en una cantidad de 5 a 20 veces (v/p) con respecto a olmesartán.
10. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el disolvente de reacción es acetona.
11. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la base es 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno.
12. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la porción de haluro entre haluro de tritilo y el haluro de DMDO es cloruro.