

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 722**

51 Int. Cl.:

C07D 235/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2009** **E 09738166 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 2280947**

54 Título: **Preparación de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol**

30 Prioridad:

02.05.2008 EP 08155560

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

04.03.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**EHLENZ, RICHARD;
MEYER, OLIVER y
SCHMIDT, HARTMUT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 530 722 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

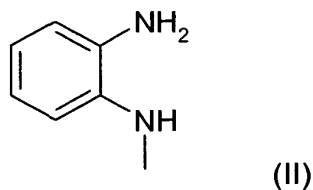
Preparación de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol

5 La invención se refiere a bencimidazoles sustituidos en la posición 2.

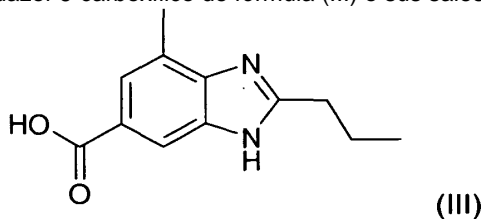
El 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol se usa como producto intermedio en la síntesis a escala industrial de telmisartán. Su uso como principio activo farmacéutico requiere que el 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol usado para la síntesis se use con un grado de pureza muy alto.

10 El documento WO 03/059890 describe la preparación de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol mediante reacción de ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico con N-metil-o-fenilen-diamina en presencia de ácido metanosulfónico y pentóxido de fósforo. De acuerdo con el procedimiento allí descrito se hacen reaccionar los productos de partida N-metil-o-fenilen-diamina de fórmula (II) o sus sales

15



y ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico de fórmula (III) o sus sales

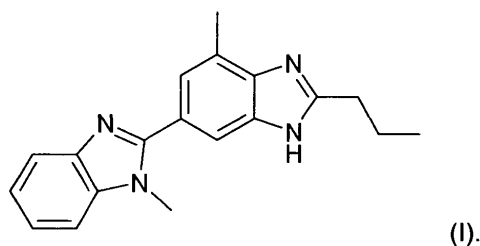


20

en presencia de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico para dar 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol, usándose los componentes de reacción individuales en el siguiente orden y a los siguientes intervalos de temperatura:

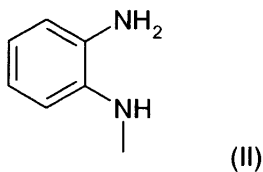
25 se dispone pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico. Entonces se dosifica ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico seguido de N-metil-o-fenilen-diamina en ácido metanosulfónico a una temperatura máxima de 150 °C.

30 Es objeto de la presente invención un procedimiento alternativo a esto para la preparación de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol de fórmula (I)

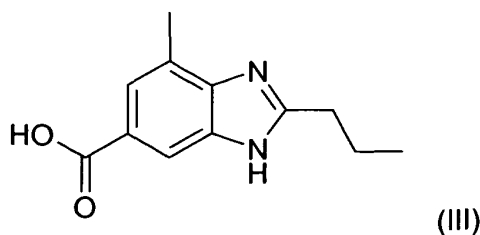


35

En este procedimiento se hacen reaccionar N-metil-o-fenilen-diamina de fórmula (II) o sus sales



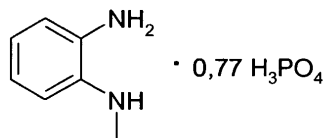
con ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico de fórmula (III) o sus sales



en el que

- 5 (a) el compuesto de fórmula (III) o una de sus sales se disuelve en un disolvente polar,
 (b) a esta disolución se añade el compuesto de fórmula (II) o una de sus sales,
 (c) a continuación a esta mezcla de los dos productos de partida en un disolvente polar se añade pentóxido de fósforo y
 10 (d) la reacción se realiza en un intervalo de temperatura de hasta 160 °C, preferentemente a 110-160 °C.

Aparte del compuesto de fórmula (II) pueden usarse en este procedimiento también sus sales. Las sales preferentes son la sal de fosfato, de perclorato, de cloro o bromo. Se prefiere especialmente la sal de fosfato. Esta última puede describirse mediante la fórmula



15 De manera análoga pueden usarse en lugar del ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico de fórmula (III) también sus sales. Las sales preferentes son las sales con sodio o potasio. Se prefiere especialmente el ácido carboxílico libre.

20 Así, por ejemplo

- (a) se dispone disolvente,
 25 (b) se añade ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico de fórmula (III), preferentemente durante un intervalo de tiempo de al menos 15 minutos,
 (c) se añade N-metil-o-fenilendiamina de fórmula (II), preferentemente durante un intervalo de tiempo de al menos 15 minutos,
 (d) se añade pentóxido de fósforo, preferentemente durante un intervalo de tiempo de al menos 15 minutos,
 30 (e) la mezcla de reacción se mantiene al menos durante 1 hora a como máximo 160 °C, preferentemente a de 130 °C a 160 °C,
 (f) después se diluye la mezcla de reacción preferentemente con enfriamiento con agua y se ajusta con base hasta obtener un valor de pH de 0-3, se trata con carbón y finalmente
 35 (g) se extrae el producto 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-benzimidazol con un disolvente tal como isopropanol, y se aísla tras la adición de un anti-disolvente tal como agua.

Como disolvente en la etapa (a) son adecuados para este procedimiento disolventes polares tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, derivados de ácido sulfónico tales como ácido metanosulfónico, metanol, etanol y 2-propanol, preferentemente metanol, etanol y ácido metanosulfónico.

40 Como disolvente para la extracción en la etapa (g) son adecuados alcoholes superiores tales como isopropanol así como disolventes no miscibles con agua como anti-disolvente.

Las etapas (a) y (b) se realizan preferentemente en un intervalo de temperatura de 50 °C a 160 °C, de manera especialmente preferente a de 75 °C a 85 °C.

45 La etapa (c) se realiza preferentemente en un intervalo de temperatura de 50 °C a 160 °C, de manera especialmente preferente a de 85 °C a 95 °C.

50 La etapa (d) se realiza preferentemente en un intervalo de temperatura de cómo máximo 160 °C, de manera especialmente preferente a de 110 °C a 130 °C.

El compuesto obtenido 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-benzimidazol se purifica, tratándose el producto con carbón, extrayéndose en 2-propanol y aislándose en isopropanol / agua. El grado de pureza de más del 98 % se determina mediante medición por HPLC y asciende a entre el 99 % y el 100 %, preferentemente al 99,5 %. En comparación

con el procedimiento convencional se obtiene con ello una mejora en relación al total de las impurezas en un factor dos.

- 5 La preparación de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol según el procedimiento descrito es más eficaz, dado que pueden aislarse rendimientos de más del 80 %, preferentemente más del 85 %, y la pureza del producto sobrepasa claramente la del procedimiento convencional.

Ejemplos:

- 10 Ejemplo 1: ejemplo de referencia

15 Se calienta ácido metanosulfónico hasta una temperatura de 115 °C a 130 °C. Se alimenta pentóxido de fósforo a una temperatura máxima de 145 °C. Se alimenta ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico a aproximadamente 130-135 °C. Finalmente se alimenta N-metil-o-fenilen-diamina a aproximadamente 135 °C. La mezcla de reacción se agita posteriormente entonces durante 3 horas a como máximo 145 °C. Se enfría hasta <100 °C y se dosifica agua a la mezcla de reacción. Se añade disolución de hidróxido de sodio al 50 % a < 100 °C hasta obtener un valor de pH inferior a 3. Finalmente se realizan a < 100 °C tratamientos con carbón.

20 A una temperatura de < 80 °C se alimenta isopropanol y se ajusta con disolución de hidróxido de sodio hasta un valor de pH entre 4,5 y 7. La fase acuosa se separa.

Para la precipitación de dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol se dosifica agua, se enfría el contenido del aparato por motivos técnicos hasta al menos 40 °C y se aísla el producto.

25 Rendimiento: 74-85 % de la teoría

Pureza mediante HPLC: > 99,5 %.

Ejemplo 2: variante 2

30 Se calienta ácido metanosulfónico hasta aproximadamente 80 °C. A una temperatura de 75 °C a 85 °C se alimenta ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico. A continuación se alimenta a de 85 °C a 95 °C N-metil-o-fenilen-diamina. La mezcla de reacción se calienta hasta de 110 °C a 130 °C y se dosifica pentóxido de fósforo hasta como máximo 160 °C de temperatura interna. A continuación se agita posteriormente la mezcla de reacción durante 3 horas a como máximo 145 °C. Se enfría hasta < 100 °C y se dosifica agua a la mezcla de reacción. Se añade disolución de hidróxido de sodio al 50 % a < 100 °C hasta obtener un valor de pH inferior a 3.

35 Finalmente se realizan a < 100 °C tratamientos con carbón.

40 A una temperatura de < 80 °C se alimenta isopropanol y se ajusta con disolución de hidróxido de sodio hasta un valor de pH entre 4,5 y 7. La fase acuosa se separa.

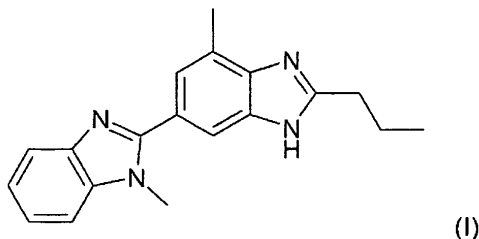
Para la precipitación de dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol se dosifica agua, se enfría el contenido del aparato por motivos técnicos hasta al menos 40 °C y se aísla el producto.

45 Rendimiento: 78-90 % de la teoría

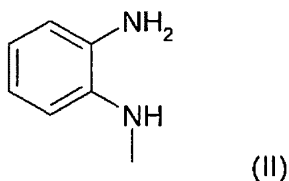
Pureza mediante HPLC: > 99,5 %.

REIVINDICACIONES

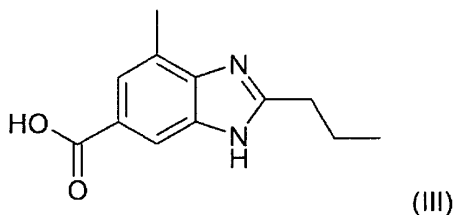
1. Procedimiento para la preparación de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol de fórmula (I)



mediante reacción de N-metil-o-fenilen-diamina de fórmula (II) o sus sales



con ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico de fórmula (III) o sus sales

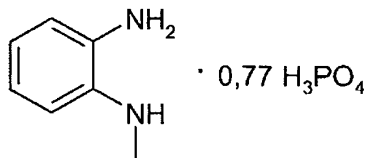


caracterizado por que

- 20
- (a) el compuesto de fórmula (III) o una de sus sales se disuelve en un disolvente polar,
 - (b) a esta disolución se añade el compuesto de fórmula (II) o una de sus sales,
 - (c) a continuación a esta mezcla de los dos productos de partida en un disolvente polar se añade pentóxido de fósforo y
 - (d) la reacción se realiza en un intervalo de temperatura de hasta 160 °C.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción se realiza de acuerdo con la etapa (d) a 110-160 °C.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se usa



como sal del compuesto de fórmula (II).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que

- 35
- (a) se dispone disolvente,
 - (b) se añade ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico de fórmula (III),
 - (c) se añade N-metil-o-fenilen-diamina de fórmula (II),
 - (d) se añade pentóxido de fósforo,
 - (e) la mezcla de reacción se mantiene al menos durante 1 hora a como máximo 160 °C,

(f) después se diluye la mezcla de reacción y se ajusta con base hasta obtener un valor de pH de 0-3 y finalmente

(g) el producto 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol se trata con carbón, se extrae con un disolvente tal como isopropanol y se aísla en isopropanol / agua.

- 5
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se usa un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, derivados de ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, dimetilsulfóxido, metanol, etanol o 2-propanol.
- 10
6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que se usa ácido metanosulfónico como disolvente polar.
- 15
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que se realizan la etapa (a) a una temperatura de 50 °C a 160 °C, la etapa (b) a una temperatura de 50 °C a 160 °C, la etapa (c) a una temperatura de 50 °C a 160 °C, y la etapa (d) a una temperatura de cómo máximo 160 °C.
- 20
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que se realizan la etapa (a) a 75-85 °C, la etapa (b) a 75-85 °C, la etapa (c) a 85-95 °C y la etapa (d) a 110-130 °C.
- 25
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que se obtiene un rendimiento de más del 80 %.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el grado de pureza de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bis-1H-bencimidazol sobrepasa el 98 %.