

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 874**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2010 PCT/JP2010/057404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10126014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10769712 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2426127**

54 Título: **Cristales de solvato novedosos**

30 Prioridad:

**28.04.2009 JP 2009109160**

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

**14.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KIYOTA, HIROSHI y  
ISHIKAWA, HIDEAKI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 753 874 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

Cristales de solvato novedosos

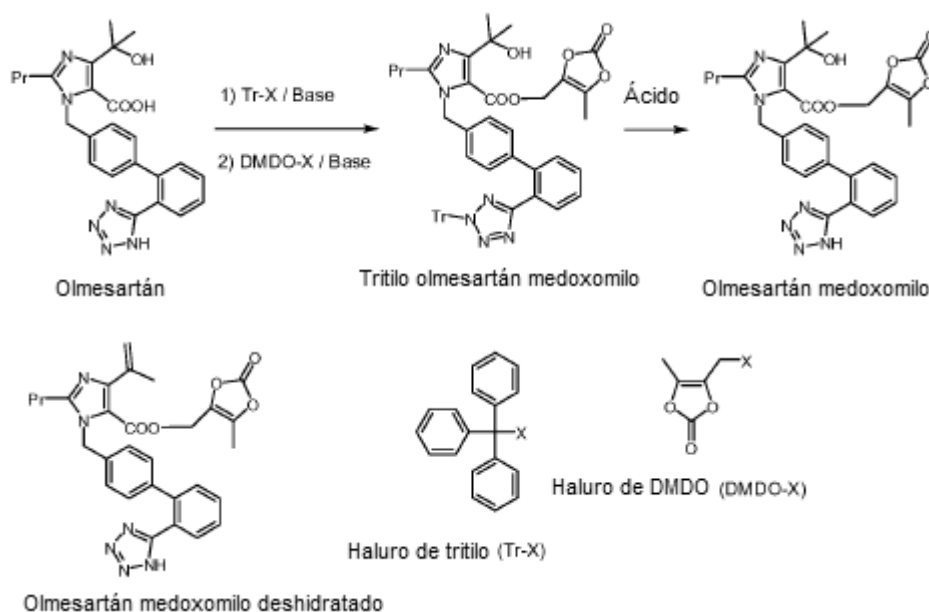
**Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a cristales de solvato novedosos.

**5 Antecedentes de la técnica**

Olmesartán medoxomilo, que es un antagonista del receptor de angiotensina II, es útil como un ingrediente activo en medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de la hipertensión (por ejemplo, los Documentos de Patente 1 a 5 y Documentos No de Patente 1 y 2).

10 Olmesartán medoxomilo se produce a partir de olmesartán con las etapas descritas a continuación, y se ha deseado obtener nuevos cristales de tritilo olmesartán medoxomilo, que es un precursor del producto final, a fin de mejorar la operabilidad y lograr una producción eficiente de un producto final de alta pureza.

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

- 15 Documento de patente 1: Publicación de Patente Japonesa Examinada Núm. Hei 7-121918 (Patente Japonesa Núm. 2082519)
- Documento de patente 2: Patente de los Estados Unidos Núm. 5.616.599
- Documento de patente 3: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/029056
- Documento de patente 4: Publicación de Patente Internacional Núm. WO2006/029057
- 20 Documento de patente 5: Publicación de Patente Internacional Núm. 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 El documento WO 2009/019304 desvela un procedimiento para producir olmesartán medoxomilo por etapas de hidrólisis, esterificación y desprotección de éster etílico de olmesartán medoxomilo tritilado. Las etapas de alquilación, hidrólisis y esterificación para producir tritilo olmesartán medoxomilo se llevan a cabo como una síntesis en un solo recipiente sin aislamiento de compuestos intermedios. Los documentos WO 2008/043996 y WO 2007/148344 también desvelan la preparación de tritilo olmesartán medoxomilo sólido, y su desprotección para producir olmesartán medoxomilo. En el documento WO 2007/148344, tras la finalización de la reacción para producir tritilo olmesartán

medoxomilo, el producto de reacción se somete a filtración, destilación para eliminar la acetona, disolución en tolueno, lavado con salmuera, eliminación de tolueno a presión reducida y recristalización a partir de metanol para dar tritilo olmesartán medoxomilo.

### Descripción de la presente invención

#### 5 Objeto de la presente invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar cristales de solvato de acetona novedosos de tritilo olmesartán medoxomilo.

#### Medios para conseguir el objetivo

10 Como resultado de numerosas investigaciones diligentes, los inventores de la presente han descubierto que los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo se precipitan por enfriamiento del producto de reacción después de las etapas de tritilación y esterificación por DMDO en acetona que opcionalmente contiene agua, y se ha completado la presente invención.

La presente invención abarca los siguientes aspectos (1) a (19).

15 (1) Cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo que comprenden 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo olmesartán medoxomilo.

(2) Un procedimiento para producir cristales de acuerdo con (1), que comprende una etapa de precipitación de cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo de una solución que contiene acetona de tritilo olmesartán medoxomilo, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que opcionalmente contiene agua.

20 (3) El procedimiento de acuerdo con (2), en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 20% (p/p) o menos de agua.

(4) El procedimiento de acuerdo con (2), en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 10% (p/p) o menos de agua.

25 (5) El procedimiento de acuerdo con (2), en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (p/p) o menos de agua.

(6) El procedimiento de acuerdo con (2), en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 2% (p/p) o menos de agua.

(7) El procedimiento de acuerdo con (2), en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona.

30 (8) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de (2) a (7), en el que se añade un cristal de siembra.

(9) Un procedimiento para producir cristales de acuerdo con (1), que comprende las siguientes etapas:

(etapa 1) una etapa de tritilación y esterificación por DMDO de olmesartán en un disolvente de acetona que opcionalmente contiene agua; y

35 (etapa 2) una etapa de precipitación de cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 1.

(10) El procedimiento de acuerdo con (9), en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 20% (p/p) o menos.

(11) El procedimiento de acuerdo con (9), en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 10% (p/p) o menos.

40 (12) El procedimiento de acuerdo con (9), en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 5% (p/p) o menos.

(13) El procedimiento de acuerdo con (9), en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 2% (p/p) o menos.

45 (14) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de (9) a (13), en el que los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo se precipitan por enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 1 de 0°C a 25°C.

(15) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de (9) a (13), en el que los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo se precipitan por enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 1 de 15°C a 25°C.

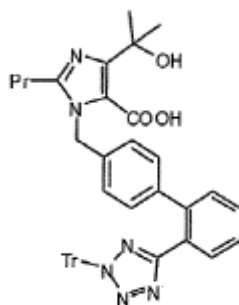
(16) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de (9) a (15), en el que se añade cristal semilla.

5 (17) Un procedimiento para producir olmesartán medoxomilo, que comprende una etapa de eliminación del grupo tritilo en los cristales de acuerdo con (1).

(18) El procedimiento de acuerdo con (17), que comprende la etapa descrita en (2).

(19) El procedimiento de acuerdo con (17), que comprende las etapas 1 y 2 descritas en (9).

10 En la presente invención, olmesartán, tritilo olmesartán medoxomilo, olmesartán medoxomilo, olmesartán medoxomilo deshidratado, haluro de tritilo y haluro de DMDO representan compuestos representados por las fórmulas estructurales descritas en la figura anterior, respectivamente. En las fórmulas estructurales de haluro de tritilo y haluro de DMDO, cada X representa independientemente un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo. Tr representa trifenilmetilo. DMDO representa la porción en la que X se elimina en la fórmula estructural de haluro de DMDO. Tritilo olmesartán representa un compuesto representado por la fórmula estructural descrita en la figura siguiente.



Tritilo olmesartán

15 Los nombres de los compuestos de olmesartán, tritilo olmesartán medoxomilo, olmesartán medoxomilo y cloruro de DMDO (DMDO-Cl) se indican en los Ejemplos descritos a continuación, y son como sigue.

Olmesartán: Ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)]bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico;

20 Tritilo olmesartán medoxomilo: 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;

Olmesartán medoxomilo: 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;

Cloruro de DMDO (DMDO-Cl): 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

25 El cristal de la presente invención es un sólido cuya estructura interior consiste tridimensionalmente en la repetición regular de átomos constituyentes (o grupos atómicos), y se distingue de un sólido amorfo sin una estructura interna regular tal.

30 En los cristales del mismo compuesto, se pueden formar cristales plurales que tienen diferentes estructuras internas y propiedades fisicoquímicas (cristales polimórficos) dependiendo de las condiciones de cristalización, y los cristales de la presente invención pueden ser cualquiera de tales cristales polimórficos o una mezcla de dos o más cristales polimórficos.

La forma de los cristales de la presente invención puede ser una forma que exhibe el patrón mostrado en la Figura 1 o la Figura 2 en la difracción de cristal de rayos X, o el patrón mostrado en la Figura 4 o la Figura 5 en análisis por calorímetro de barrido diferencial, y no hay ninguna limitación a estos, a condición de que sean cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo.

35 Efecto de la presente invención

Los cristales de solvato novedosos proporcionados por la presente invención pueden ser fácilmente manipulados y son útiles como productos intermedios sintéticos de olmesartán medoxomilo.

**Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

5 La Figura 3 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

La Figura 4 muestra un patrón de análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra un patrón de análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

10 La Figura 6 muestra un patrón de análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

La Figura 7 muestra el contenido de acetona en los cristales obtenidos en los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplo de Referencia.

**Modo de llevar a cabo la presente invención**

15 Olmesartán, como el material de partida utilizado en el procedimiento de producción de la presente invención, puede producirse fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de Patente Japonesa Examinada Núm. Hei 7-121918 (Patente Japonesa Núm. 2.082.519; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.616.599) o similares.

Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo en la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, por las siguientes etapas.

20 (Etapas de tritilación)

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

Generalmente se utiliza cloruro de tritilo o bromuro de tritilo como haluro de tritilo, y es preferente cloruro de tritilo.

25 El disolvente de reacción se utiliza generalmente en una cantidad de 5 a 20 (v/p) veces con relación a olmesartán, y esto no es particularmente restrictivo.

La base usada no está particularmente restringida, y preferentemente se utiliza una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU), y DBU es más preferente.

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

30 Una vez completada la reacción, el olmesartán tritilo se puede aislar por un procedimiento generalmente utilizado en el campo de la química orgánica sintética, y en la presente invención, la mezcla de reacción se usa preferentemente directamente en la siguiente etapa de esterificación por DMDO sin aislamiento del tritilo olmesartán.

(Etapas de esterificación por DMDO)

35 Esta etapa es una etapa en la que se produce tritilo olmesartán medoxomilo haciendo reaccionar tritilo olmesartán con un haluro de DMDO en un disolvente de acetona en presencia de una base.

Generalmente se utiliza cloruro de DMDO o bromuro de DMDO como el haluro de DMDO, y es preferente cloruro de DMDO.

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

40 La temperatura de reacción no está particularmente restringida, y la reacción generalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente, y preferentemente de 20 a 60°C.

En la presente invención, es preferente la presencia de agua en la mezcla de reacción en las etapas de tritilación y esterificación por DMDO descritas anteriormente.

45 La cantidad de agua presente en la mezcla de reacción puede ajustarse generalmente mediante la adición de agua a la mezcla de reacción. El agua se puede añadir de una vez en la etapa de tritilación, y también se puede añadir por separado en la etapa de tritilación y en la etapa de esterificación por DMDO.

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

5 El contenido de agua en la mezcla de reacción se define como la proporción (p/p) % [o% (p/p)] del contenido (peso) de agua total al peso total de la totalidad de la mezcla de reacción, mediante la suma de los contenidos de agua en los materiales de partida, reactivos de reacción y disolvente de reacción.

10 El contenido de agua en los materiales de partida, reactivos de reacción y disolvente de reacción se puede medir utilizando un aparato de medición de humedad Karl Fischer. Para los reactivos o disolventes disponibles comercialmente, este se puede calcular usando los valores medidos o valores estándar descritos en el prospecto del fabricante.

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

El límite superior es generalmente de 3% (p/p) o menor, y preferentemente de 2% (p/p) o menor y lo más preferentemente de 1,5% (p/p) o menor.

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

20 El contenido de agua en la mezcla de reacción, en consideración de la reducción del contenido de impurezas y la eficiencia de la reacción, es generalmente 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 lo más preferentemente de 0,4 a 1,3% (p/p).

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

25 Generalmente se utiliza olmesartán como el material de partida que tiene un contenido de agua de 0,3 a 0,5% (p/p). Generalmente se utiliza DBU que tiene un contenido de agua de aproximadamente 0,5%. Cloruro de trifenilmetilo (TPC) y cloruro de DMDO por lo general esencialmente no contienen agua. Cuando se utiliza acetona como disolvente, generalmente se utiliza con un contenido de agua de aproximadamente 0,2%. Generalmente se utiliza acetona en una cantidad de 5 a 20 (v/p) veces con relación a olmesartán.

30 Cuando la reacción se lleva a cabo bajo estas condiciones, el límite inferior de la cantidad de agua añadida es generalmente de 1,0% (p/p) o mayor, preferentemente 2,0% (p/p) o mayor y lo más preferentemente 4,0 (p/p) % o mayor, con relación a olmesartán. Cuando el contenido de agua en los materiales de partida, reactivos y disolvente es mayor que lo descrito anteriormente, la cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción puede ser menor.

35 El límite superior es por lo general de 28% (p/p) o menor, y preferentemente de 18% (p/p) o menor y más preferentemente de 13% (p/p) o menor. En consideración de la reducción de contenido de impurezas y la eficiencia de la reacción, es preferentemente de 10% (p/p) o menor.

La cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción es generalmente 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 lo más preferentemente de 2,0 a 10% (p/p), con relación a olmesartán.

(Etapa de precipitación de cristales)

40 Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo se pueden precipitar por el enfriamiento del producto de reacción (mezcla de reacción) obtenido en la etapa descrita anteriormente.

Los cristales de solvato de acetona se pueden precipitar mediante la concentración o enfriamiento de la mezcla de reacción. Se puede precipitar mediante la adición de una cantidad adecuada de agua a la mezcla de reacción.

45 El contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristal es por lo general de 20% (p/p) o menor, preferentemente 10% (p/p) o menor, más preferentemente de 5% (p/p) o menor y lo más preferentemente 2% (p/p) o menor.

La temperatura de enfriamiento es preferentemente de 0 a 25°C, y más preferentemente de 15 a 25°C.

El tiempo de enfriamiento es generalmente de 10 minutos o más, y preferentemente 30 minutos o más. El enfriamiento también se puede llevar a cabo durante 6 horas o más.

50 Con el fin de precipitar los cristales deseados de manera eficiente, es preferente la agitación durante el enfriamiento.

La precipitación de los cristales puede iniciarse de forma natural en el reactor, y también puede iniciarse o promoverse por la adición de un cristal de siembra o la adición de estimulación con ondas ultravioleta o la estimulación mecánica por la fricción de la superficie del reactor o similares. La adición de un cristal de siembra es preferente cuando el contenido de agua en el disolvente de acetona excede 5% (p/p).

- 5 Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo en la presente invención pueden producirse mediante el siguiente procedimiento, independientemente del procedimiento de producción que comprende las etapas descritas anteriormente.

- 10 Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo pueden producirse mediante la disolución de tritilo olmesartán medoxomilo o una sal del mismo, producida por un procedimiento conocido, en una mezcla de acetona que contiene el disolvente, el ajuste del pH, la concentración de solución, la mezcla de un disolvente pobre, la adición de un cristal de siembra, y similares, para llevar el solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo a un estado sobresaturado en la solución resultante a precipitar.

El disolvente de acetona que contiene es acetona que opcionalmente contiene agua. El agua también se puede añadir después de disolver el tritilo olmesartán medoxomilo en acetona.

- 15 La cantidad de agua en acetona no está particularmente restringida a condición de que esté en un intervalo tal que no se inhiba la precipitación de cristales de solvato de acetona, y es generalmente de 20% (p/p) o menor, preferentemente 10% (p/p) o menor, más preferentemente 5% (p/p) o menor y aún más preferentemente 2% (p/p) o menor.

- 20 La precipitación de los cristales puede iniciarse de forma natural en el reactor, y también puede iniciarse o promoverse por la adición de un cristal de siembra o la adición de estimulación con ondas ultravioleta o la estimulación mecánica por la fricción de la superficie del reactor o similares. La adición de un cristal de siembra es preferente cuando la cantidad de agua en el disolvente de acetona supera 5% (p/p).

Los procedimientos tal como ajuste del pH, concentración y enfriamiento también pueden llevarse a cabo de ser necesario.

- 25 Por ejemplo, los cristales de solvato de acetona se pueden precipitar mediante la disolución de tritilo olmesartán medoxomilo en acetona, la adición de una cantidad adecuada de agua para ajustar el contenido de agua, y la concentración o enfriamiento de la solución.

Por ejemplo, los cristales de solvato de acetona se pueden precipitar mediante la disolución de tritilo olmesartán medoxomilo en acetona y la concentración o enfriamiento de la solución.

- 30 También, por ejemplo, los cristales de solvato de acetona se pueden precipitar mediante la disolución de tritilo olmesartán medoxomilo en acetona que contiene 20% (p/p) o menos de agua y la concentración o enfriamiento de la solución.

Los cristales precipitados se pueden aislar por filtración, separación centrífuga o un procedimiento de gradiente, por ejemplo. Los cristales aislados se pueden lavar con un disolvente apropiado, según sea necesario.

- 35 Para el lavado de los cristales de solvato de acetona, puede utilizarse un disolvente tal como agua, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, tolueno, acetonitrilo, acetato de metilo o éter, y es preferente agua o acetona que contiene agua.

Los cristales aislados pueden secarse por lo general a una temperatura de 10 a 100°C y preferentemente de 30 a 50°C, hasta que el peso se vuelva esencialmente constante. El secado de los cristales puede llevarse a cabo en presencia de un desecante tal como gel de sílice o cloruro de calcio, o bajo presión reducida, según sea necesario.

- 40 Puede permitirse a los cristales secos absorber la humedad hasta que el peso se vuelva esencialmente constante, por lo general a una temperatura de 10 a 30°C y una humedad relativa de 20% a 90%, y preferentemente a una temperatura de 20 a 30°C y una humedad relativa de 50% a 80%.

- 45 Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo en la presente invención pueden exhibir un patrón equivalente a la Figura 1 o Figura 2 en la difracción de rayos X y equivalente a la Figura 4 o Figura 5 en el análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC), respectivamente.

En la presente invención, un patrón equivalente significa un patrón que no tiene ninguna diferencia significativa en el comportamiento de sus picos principales.

Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo en la presente invención contienen 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo olmesartán medoxomilo en una forma seca.

- 50 Los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo en la presente invención pueden convertirse en olmesartán medoxomilo por una etapa de destritolación (una etapa de eliminación de un grupo tritilo). El procedimiento para producir olmesartán medoxomilo en la presente invención comprende una etapa en la que se produce olmesartán

medoxomilo mediante la aplicación de cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo obtenido en las etapas descritas anteriormente a una etapa de destritilación. Es una característica de la presente invención el uso de los cristales de solvato de acetona novedosos de tritilo olmesartán medoxomilo como material de partida en una etapa de destritilación. La etapa de destritilación puede ser el procedimiento descrito 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 al mismo.

Mediante el uso de cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo en la presente invención como un producto intermedio sintético, puede producirse olmesartán medoxomilo de alta pureza con contenidos reducidos de impurezas o análogos. Las impurezas o análogos cuyo contenido se reducen incluyen, por ejemplo, olmesartán y olmesartán medoxomilo deshidratado.

Cuando el olmesartán medoxomilo de alta pureza obtenido en la presente invención se utiliza como medicamento, la dosis puede variarse con base en diversas condiciones, incluyendo los síntomas del paciente, la edad, peso corporal o similares. La dosis difiere dependiendo de los síntomas, la edad, etc., y en la administración oral, puede ser de 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 una administración de 1 a 6 veces al día dependiendo de los síntomas.

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

Un medicamento que comprende el olmesartán medoxomilo de 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, la 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 más 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 por DMDO

Después de mezclar ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-[1H-tetrazol-5-il]bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico (30 g), acetona (210 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (25,5 g) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (23,79 g), se añadió agua (0,6 ml) y se vertió acetona (30 ml) en la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 52°C durante 2 horas. Después, se añadió agua (0,9 ml) y se vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (18,5 g), y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 52°C durante 5 horas.

##### (2) Obtención de cristales brutos de tritilo olmesartán medoxomilo (cristales de solvato de acetona)

Después de que se enfrió la mezcla de reacción a 20°C para precipitar los cristales, se agitó de 15 a 25°C durante 40 minutos, y se añadió agua (96 ml) gota a gota durante un período de 25 minutos, y después se enfrió la mezcla de reacción de 0 a 5°C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con acetona-agua (150 ml), y se obtuvieron cristales brutos húmedos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-[2-(trifenil-metil)-2H-tetrazol-5-il]bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (57,83 g). Después, estos se secaron al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, y se obtuvieron los cristales de solvato de acetona secos (57,50 g).

#### (Ejemplo 2)

##### (1) Reacciones de tritilación y esterificación por DMDO

Después de mezclar ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-[1H-tetrazol-5-il]bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico (700 kg), acetona (4630 L), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (610 L) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (570 kg), se añadió agua (14 L) y se vertió acetona (800 L) en la mezcla, y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 52°C durante 2 horas. Después, se añadió agua (20 L) y se vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (315 L), y la mezcla de reacción se agitó de 48 a 52°C durante 5 horas.

##### (2) Obtención de cristales brutos de tritilo olmesartán medoxomilo (cristales de solvato de acetona)

Después de que la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 15 a 25°C para precipitar los cristales, se añadió agua (2,170 L) a 30°C, y la mezcla de reacción se enfrió de 0 a 5°C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con acetona-agua (3360 L), y se obtuvieron cristales brutos de



solvato de acetona 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 (1360 kg).

**(Ejemplo de Referencia)**

(1) Reacciones de tritilación y esterificación por DMDO

- 5 Después de mezclar ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-[1H-tetrazol-5-il]bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico (700 kg), acetona (5300 L), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno [DBU] (614 L) y cloruro de trifenilmetilo [TPC] (570 kg), se vertió acetona (140 L) en la mezcla y se añadió agua (14 L), y la mezcla de reacción se agitó de 30 a 45°C durante 1 hora y después de 48 a 54°C durante 2 horas. Después, se añadió agua (20 L) de 10 a 20°C y se  
10 vertió 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (316 L), 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.

(2) Obtención de cristales brutos de tritilo olmesartán medoxomilo

- Después de que la mezcla de reacción se agitó durante la noche de 28 a 32°C, se añadió agua a 25°C (2240 L), y la mezcla de reacción se agitó de 15 a 25°C para precipitar los cristales y después se enfrió de 0 a 5°C y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con acetona-agua (3420 L), y se  
15 obtuvieron cristales brutos 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 (1460 kg).

(Ejemplo 3) Difracción de cristal de rayos X de cristales de solvato de acetona

- Los cristales secos obtenidos en el Ejemplo 1, y los cristales secos obtenidos por secado de los cristales húmedos obtenidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo de Referencia al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, se midieron  
20 mediante difracción de cristal de rayos X en polvo.

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de cristal de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

**(Ejemplo 4)** Análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de cristales de solvato de acetona

- 25 Los cristales secos obtenidos en el Ejemplo 1, y los cristales secos obtenidos por secado de los cristales húmedos obtenidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo de Referencia al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, se aplicaron al análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC).

La Figura 4 muestra un patrón de análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 1.

- 30 La Figura 5 muestra un patrón de análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo 2.

La Figura 6 muestra un patrón de análisis por calorímetro diferencial de barrido (DSC) de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia.

**(Ejemplo 5)** Contenido de acetona en cristales de solvato de acetona

- 35 El contenido de acetona en los cristales secos obtenidos en el Ejemplo 1, y los cristales secos obtenidos por secado de los cristales húmedos obtenidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo de Referencia al vacío a 60°C durante aproximadamente 15 horas, se midieron en las siguientes condiciones.

(Condiciones de prueba)

Detector: Detector de ionización del hidrógeno

- 40 Columna: La pared interior de un tubo de sílice fundido con un diámetro interno de 0,53 mm y una longitud de 30 m se revistió con glicol de polietileno para cromatografía de gases con un espesor de 1 µm.

Temperatura de la columna: 50°C durante 5 minutos, seguido por el aumento a 180°C a 10°C/min, y mantenimiento a 180°C durante 5 minutos.

Temperatura de entrada: Temperatura constante de aproximadamente 200°C.

- 45 Temperatura del detector: Temperatura constante de aproximadamente 200°C.

Gas portador: helio

## ES 2 753 874 T3

Caudal: Ajustado de manera tal que el tiempo de retención de acetona sea de aproximadamente 2,5 minutos.

Relación de división: 1:5

Condiciones de operación del inyector de muestra headspace

Temperatura de equilibrio interno del vial: Temperatura constante de aproximadamente 80°C

5 Tiempo de equilibrio interno del vial: 30 minutos

Temperatura de la línea de inyección: Temperatura constante de aproximadamente 90°C

Gas portador: helio

Cantidad de inyección de muestra: 1 ml

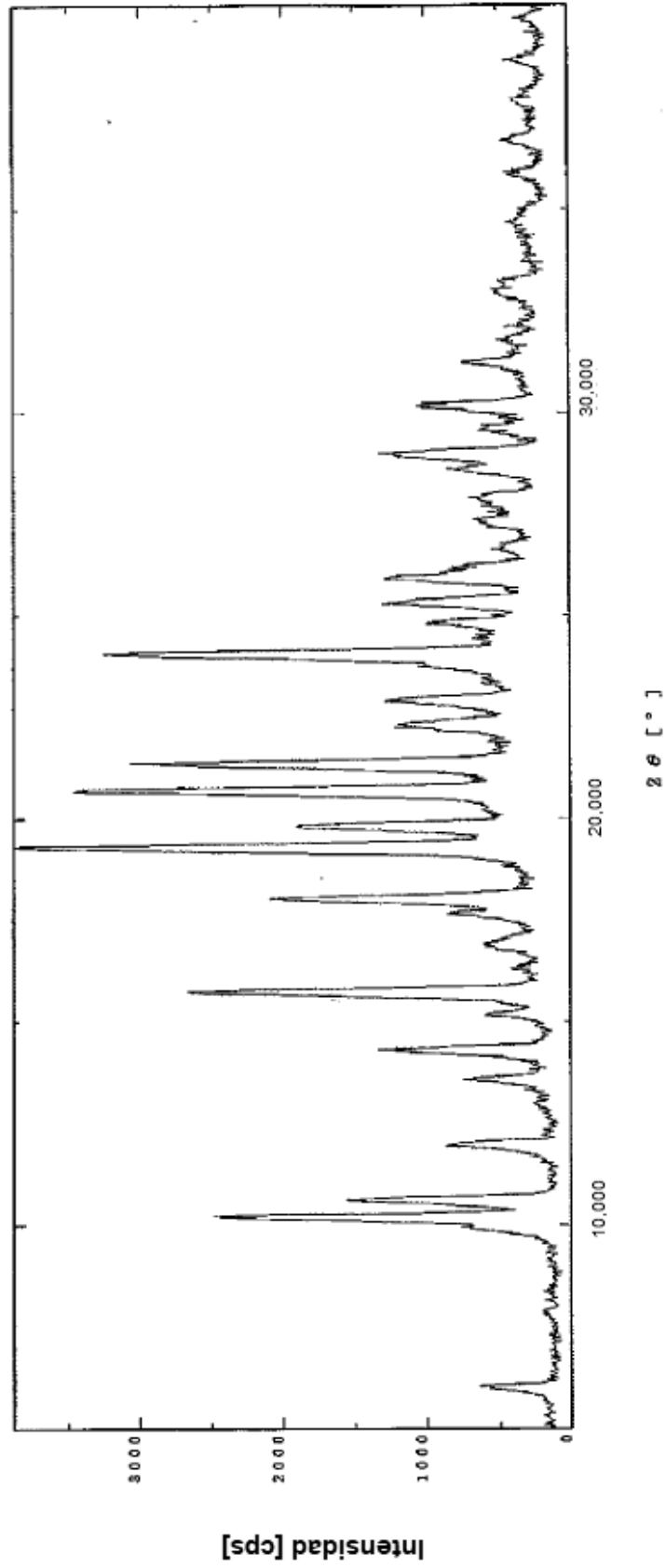
Como se muestra en la Figura 7, el contenido de acetona en los cristales obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 es de 6,8%. Dado que tritilo olmesartán medoxomilo tiene un peso molecular de 800,91 y la acetona tiene un peso molecular de 58,08, y 1 mol de la última corresponde a 6,76%, esto sugiere que 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo olmesartán medoxomilo está presente en los cristales obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2.

En contraste, el contenido de acetona en los cristales obtenidos en el Ejemplo de referencia es de 0,4%.

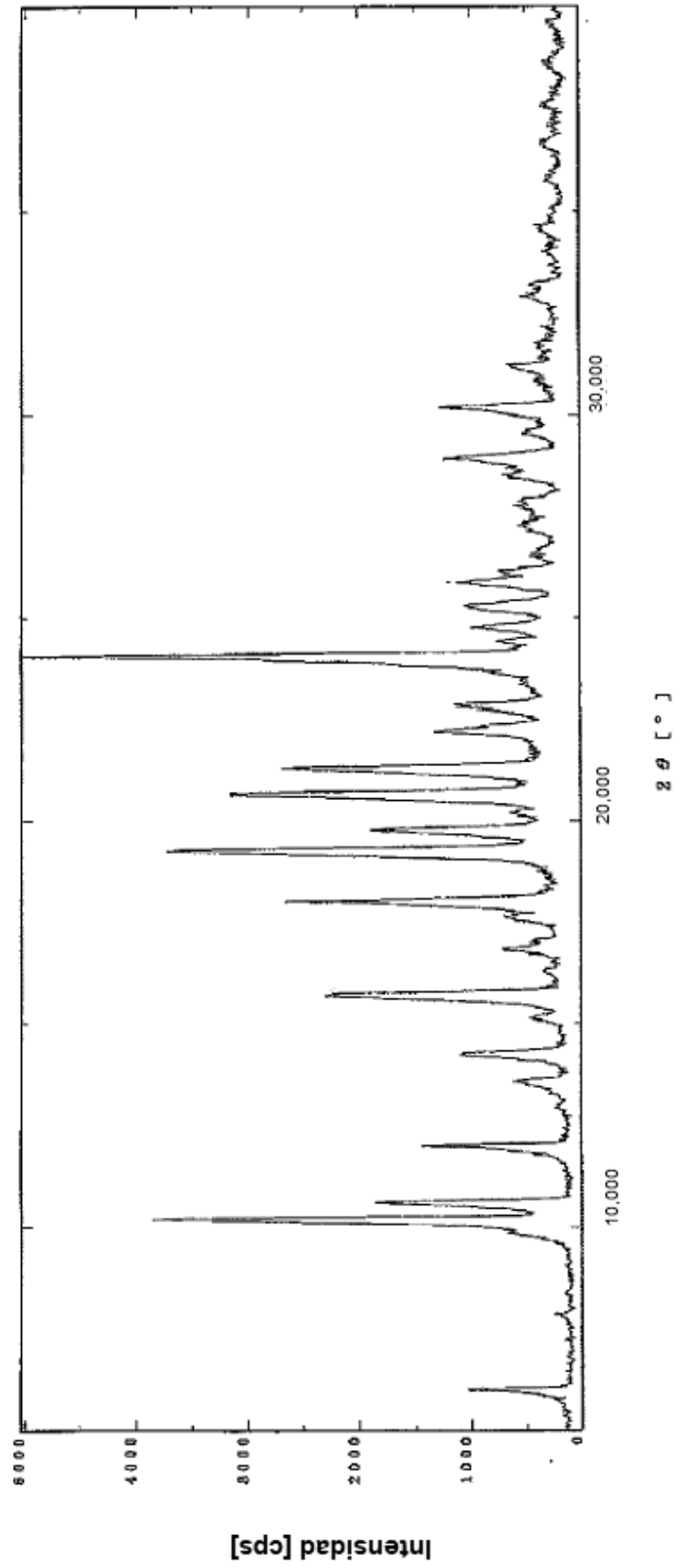
## REIVINDICACIONES

1. Cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo que comprenden 1 mol de acetona por 1 mol de tritilo olmesartán medoxomilo.
- 5 2. Un procedimiento para producir cristales de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de precipitación de cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo de una solución que contiene acetona de tritilo olmesartán medoxomilo, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que opcionalmente contiene agua.
- 10 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 20% (p/p) o menos de agua.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 10% (p/p) o menos de agua.
- 15 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 5% (p/p) o menos de agua.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona que contiene 2% (p/p) o menos de agua.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente de la solución que contiene acetona es acetona.
- 20 8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que se añade un cristal de siembra.
9. Un procedimiento para producir cristales de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:  
(etapa 1) una etapa de tritilación y esterificación por DMDO de olmesartán en un disolvente de acetona que  
25 opcionalmente contiene agua; y  
(etapa 2) una etapa de precipitación de cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 1.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 20% (p/p) o menos.
- 30 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 10% (p/p) o menos.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 5% (p/p) o menos.
- 35 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el contenido de agua en el disolvente de acetona durante la precipitación de cristales es de 2% (p/p) o menos.
14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo se precipitan por enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 1 de 0°C a 25°C.
- 40 15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que los cristales de solvato de acetona de tritilo olmesartán medoxomilo se precipitan por enfriamiento de la mezcla de reacción obtenida en la etapa 1 de 15°C a 25°C.
16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que se añade un cristal de siembra.
- 45 17. Un procedimiento para producir olmesartán medoxomilo, que comprende una etapa de eliminación del grupo tritilo en los cristales de acuerdo con la reivindicación 1.
18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende la etapa descrita en la reivindicación 2.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende la etapa 1 y la etapa 2 descritas en la reivindicación 9.

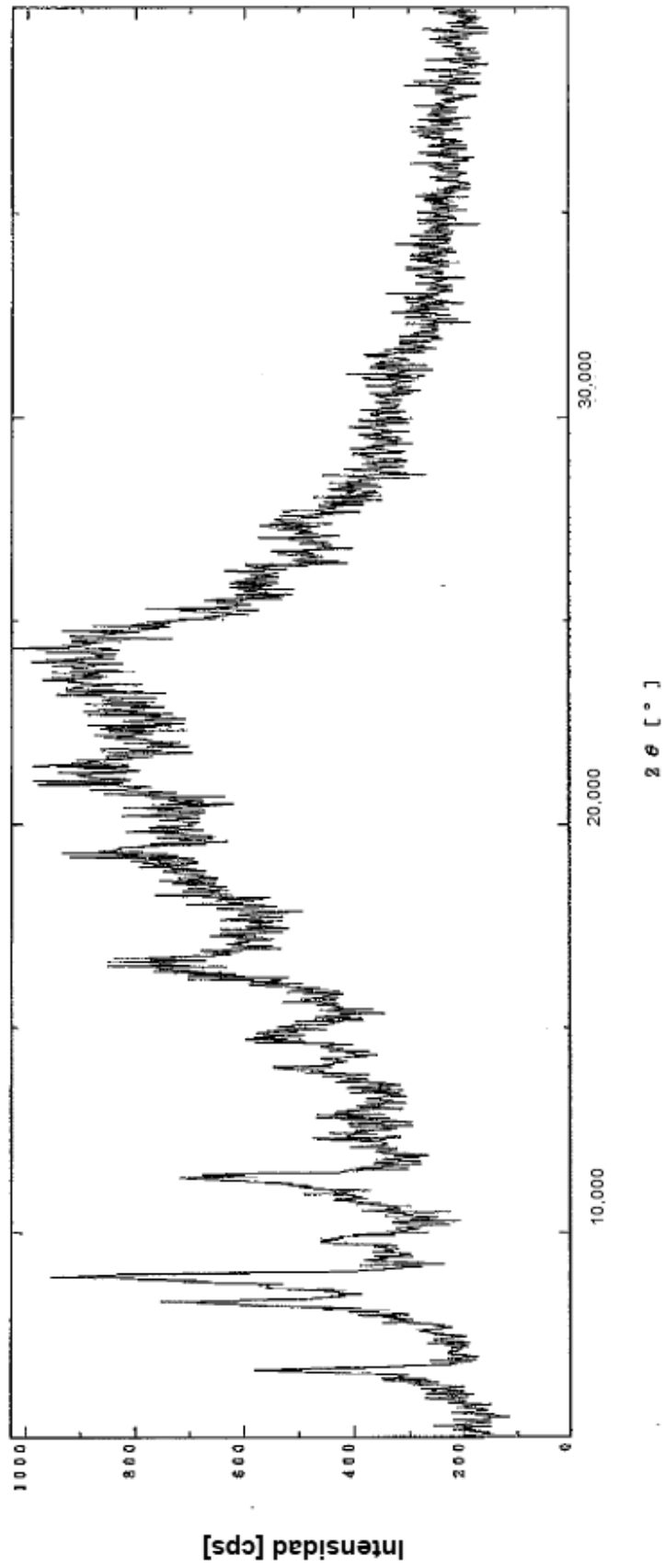
[Figura 1]



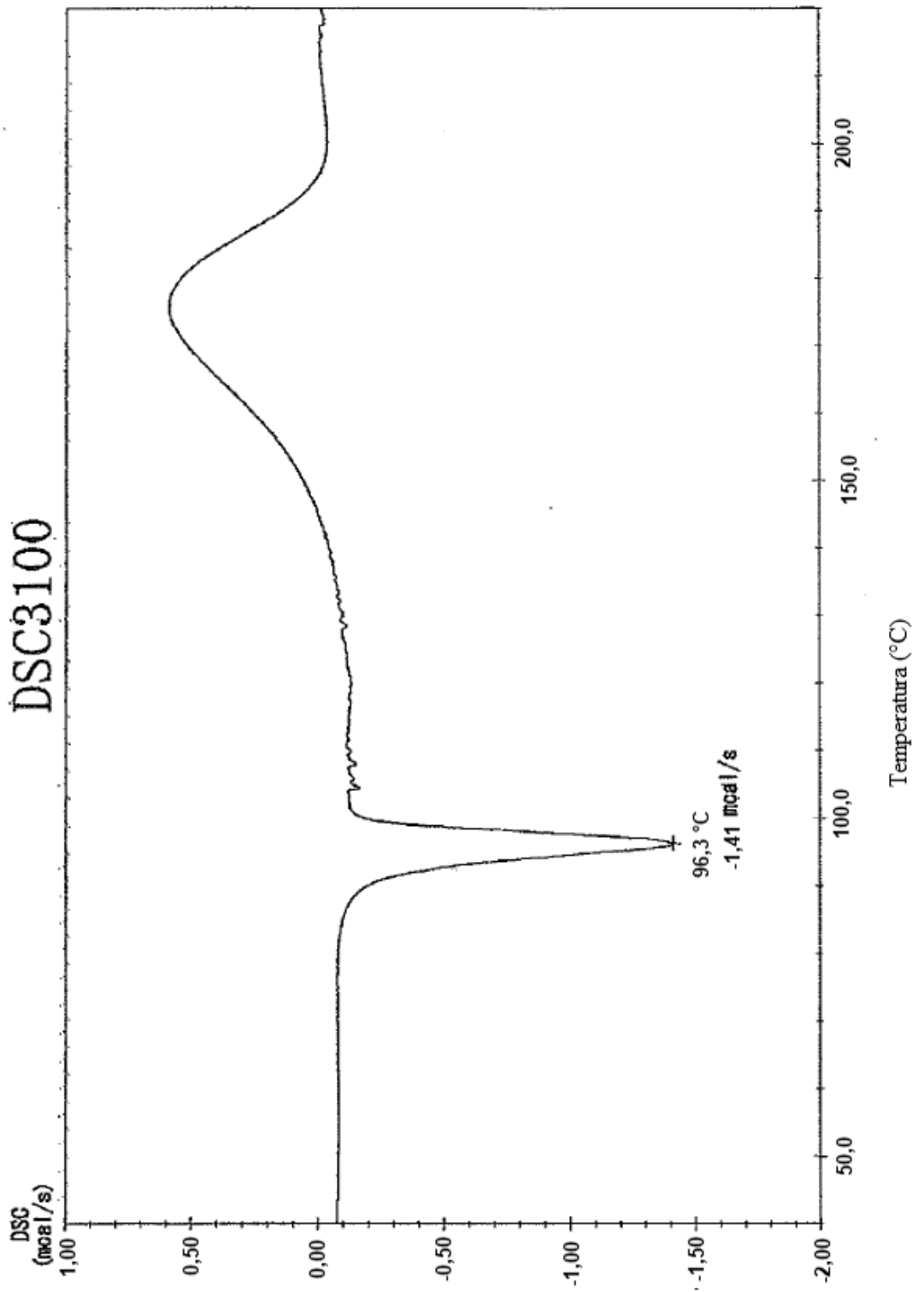
[Figura 2]



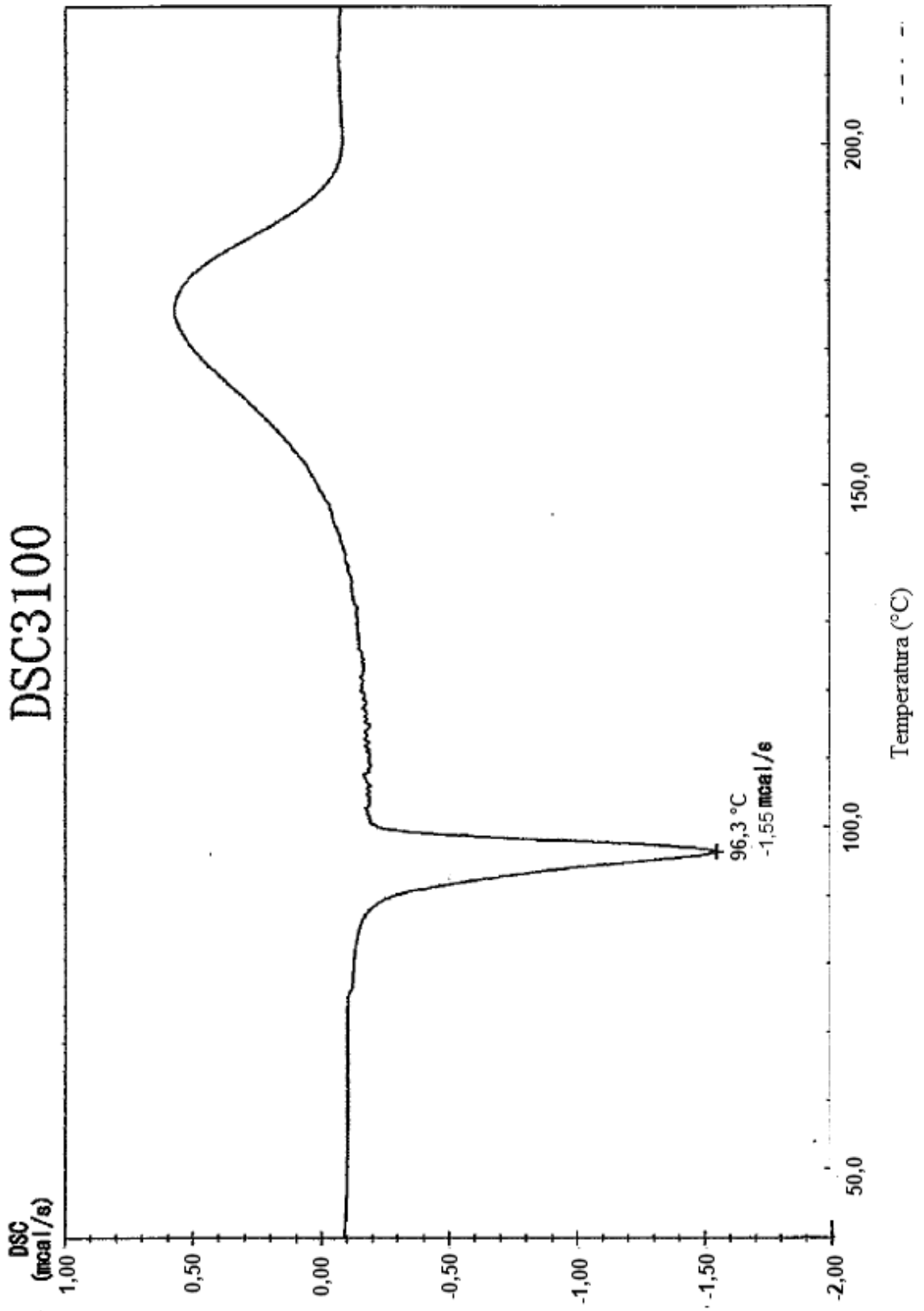
[Figura 3]



[Figura 4]

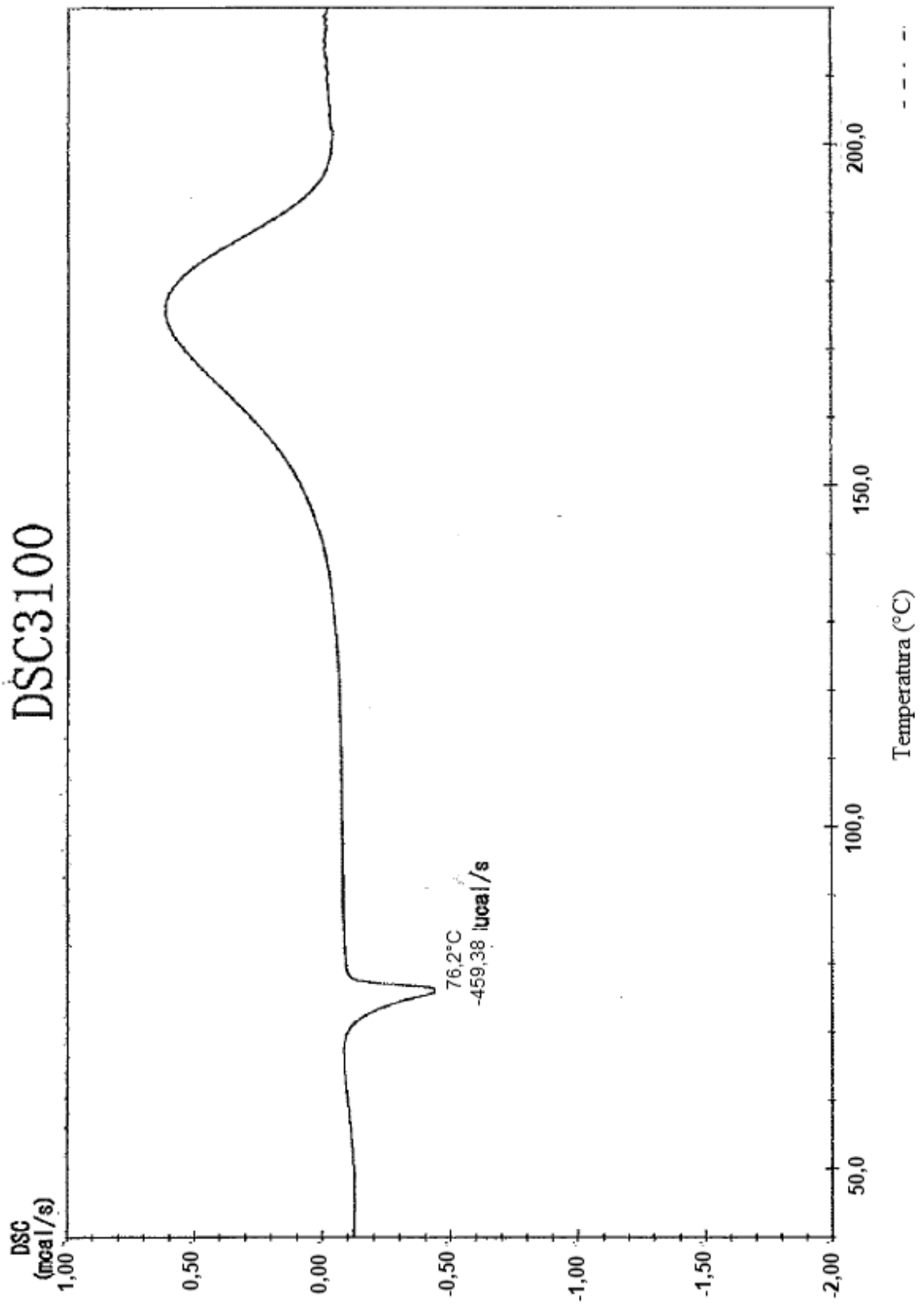


[Figura 5]





[Figura 6]



[Figura 7]

	Contenido de Acetona
Ejemplo 1	6,8%
Ejemplo 2	6,8%
Ejemplo de Referencia	0,4%