



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 692**

51 Int. Cl.:
C07D 235/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06764180 .3**

96 Fecha de presentación : **17.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1912951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54 Título: **Obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol.**

30 Prioridad: **22.07.2005 DE 10 2005 034 279**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.03.2010

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Heitger, Helmut;**
Rodriguez Dehli, Juan, M. y
Dach, Rolf

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 335 692 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

Obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol.

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

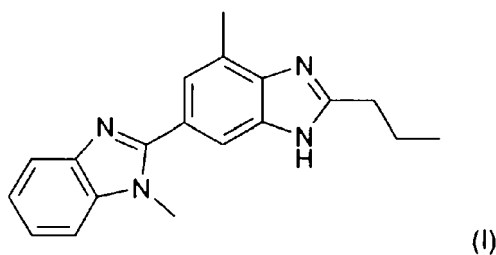
El 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol se emplea como compuesto intermedio para la síntesis industrial del principio activo farmacéutico telmisartan.

10 Ries y col., J. Med. Chem. 36(25), 4040-51, 1993, ha descrito la obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol por reacción del ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico con N-metil-o-fenileno-diamina en presencia de ácido fosfórico.

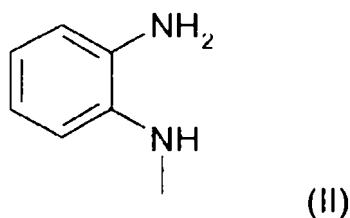
15 En el documento WO 03/059890 se describe la obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol por reacción del ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico con N-metil-o-fenileno-diamina en presencia de ácido metanosulfónico y pentóxido de fósforo.

20 Kaminski describe en Tetrahedron Letters 26(24), 2901- 2904, 1985, las 2-cloro-1,3,5-triazinas disustituidas en las posiciones 4,6, que pueden utilizarse en la síntesis de péptidos como reactivos útiles para la condensación.

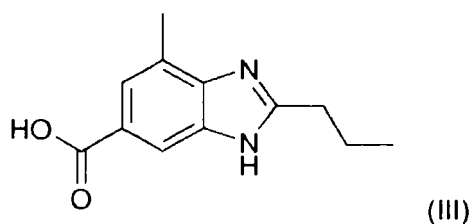
Es objeto de la presente invención un procedimiento alternativo para la obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol de la fórmula (I)



35 En este procedimiento se condensan y se ciclan la N-metil-o-fenileno-diamina de la fórmula (II) o sus sales



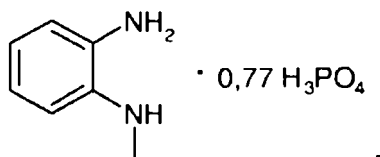
50 con el ácido 2-propil-4-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico de la fórmula (III) o sus sales



65 en presencia de una 2-cloro-1,3,5-triazina disustituida en las posiciones 4,6 y de una amina terciaria para formar el 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol de la fórmula (I).

ES 2 335 692 T3

Aparte del compuesto de la fórmula (II) pueden utilizarse también en este procedimiento sus sales. Las sales preferidas son la sal fosfato, perclorato, cloruro o bromuro. Es especialmente preferida la sal fosfato. Esta última puede representarse mediante la fórmula



De manera similar, en lugar del ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico de la fórmula (III) puede utilizarse también sus sales. Las sales preferidas son la sal sódica y la potásica. Es especialmente preferido el ácido carboxílico libre.

La condensación y ciclación de los dos compuestos de partida se realiza en presencia de una 1,3,5-triazina. Los ejemplos de triazinas idóneas son la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, 2-cloro-4,6-difenoxi-1,3,5-triazina; 2-cloro-4,6-dibenciloxi-1,3,5-triazina; 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina; 2,4-dicloro-6-fenoxi-1,3,5-triazina; 2,4-dicloro-6-benciloxi-1,3,5-triazina o 2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina. Son preferidas las 2-cloro-4,6-dialcoxi-1,3,5-triazinas. Es especialmente preferida la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina.

La triazina se activa previamente con una amina terciaria. Los ejemplos de aminas terciarias adecuadas son la trietilamina, etildisopropilamina, N-metilpirrolidina o N-metil-morfolina. Son preferidas las aminas cíclicas. Es especialmente preferida la N-metilmorfolina.

Como disolventes son apropiados para este procedimiento los disolventes polares, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, metanol, etanol y 2-propanol. Los disolventes preferidos son el metanol, etanol y 2-propanol. Es especialmente preferido el metanol.

El primer paso de la reacción (activación de reactivos) puede realizarse en un margen de temperaturas de -10°C a 25°C, con preferencia de 0°C a 15°C y con preferencia especial a 5°C. El segundo paso de la reacción (formación de la amida) puede realizarse en un margen de temperaturas de 0°C a 50°C, con preferencia de 10°C a 40°C y con preferencia especial a 25°C. El tercer paso de la reacción (ciclación) puede realizarse en un margen de temperaturas de 20°C a 80°C, con preferencia de 40°C a 70°C y con preferencia especial a 55°C.

El transcurso típico del procedimiento se caracteriza por los pasos siguientes:

a) activación del ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico o de su sal con una 1,3,5-triazina y una amina terciaria,

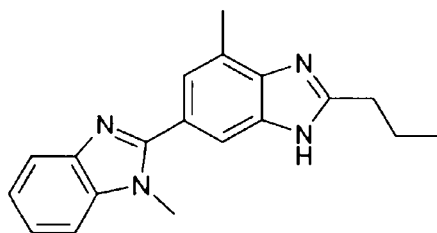
b) condensación del ácido carboxílico activado con la N-metil-o-fenileno-diamina o su sal para formar la amida correspondiente y

c) ciclación de la amida resultante por calentamiento, para obtener el 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol. Los pasos de purificación pueden intercalarse entre los pasos (b) y (c). El 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol se purifica por cristalización.

La obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol por el procedimiento descrito permite obtener rendimientos elevados, superiores al 30%, con preferencia superiores al 60%, y tiene ante todo las siguientes ventajas técnicas:

- se aplican temperaturas suaves, con preferencia inferiores a 60°C,
- se evita el uso de óxido de fósforo como reactivo de condensación y
- se evita el uso del ácido metanosulfónico para la ciclación.

El 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol de la fórmula (I), obtenido con arreglo al procedimiento descrito, es idóneo para la obtención del principio activo farmacéutico telmisartan



(I)

Ejemplos

Ejemplo 1

Reacción en presencia de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina - Variante 1

Se depositan en un matraz 14,49 g de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 75 ml de metanol y se enfrían con agitación hasta aprox. 0°C. Se añaden por goteo a 0°C durante 5 minutos 9,07 ml de N-metilmorfolina y se continúa la agitación a 0-5°C durante 40 minutos más. A la solución transparente se le añaden 16,37 g de ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico y después se enjuagan a 0°C con 30 ml de metanol. Pasadas 2 horas a 0°C y 2 horas a 10°C se añaden 15 g de la sal fosfato de la N-metil-o-fenileno-diamina, se enjuagan con 7,5 ml de metanol, se agita la suspensión a 10°C durante 30 minutos y después se calienta a ebullición con reflujo durante 2 horas. Se agita lentamente la mezcla durante una noche, dejando que se enfríe a temperatura ambiente. Se enfría la masa de cristales resultante a 5°C, se agita lentamente durante 2 horas y se filtra con succión. Se lavan con cristales con metanol enfriado con hielo.

Rendimiento: 16,91 g (69,9% del rendimiento teórico)

HPLC: 77,9%.

Ejemplo 2

Reacción en presencia de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina - Variante 2

Se depositan en un matraz 0,88 g de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 20 ml de metanol y se enfrían a aprox. 0°C con agitación. Se añaden por goteo a 0-5°C 0,55 ml de N-metilmorfolina y se continúa la agitación a 0-5°C durante 40 minutos más. A la solución transparente se le añaden 1,09 g de ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico y se enjuaga a 0°C con 10 ml de metanol. Después de 1 hora a 0°C y 1 hora a temperatura ambiente se añade 1,0 g de la sal fosfato de la N-metil-o-fenileno-diamina, se agita la suspensión durante una noche y después se agita en ebullición a reflujo durante 2. Se agita lentamente la mezcla durante una noche dejando que se enfríe a temperatura ambiente. Se filtran los cristales con succión y se lavan con metanol.

Rendimiento: 0,55 g (34,2% del rendimiento teórico)

HPLC: 97,7%.

Ejemplo 3

Reacción en presencia de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina - Variante 3

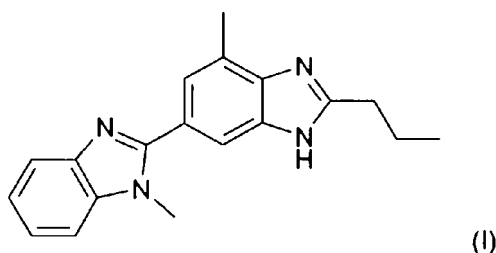
En un matraz se depositan 0,97 g de la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en 20 ml de 2-propanol y se enfrían con agitación hasta aprox. 0°C. Se añaden por goteo a 0°C 0,6 ml de N-metilmorfolina y se agita a 0-5°C durante 40 minutos más. A la suspensión viscosa blanca se le añaden 1,09 g de ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico y se enjuaga a 0°C con 10 ml de 2-propanol. Después de 1 hora a 0°C se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente y se sigue agitando. Después de 2 horas, la mezcla reaccionante se ha disuelto casi por completo. Entonces se calienta la mezcla a 55°C, se le añade durante 75 minutos 1,0 g de la sal fosfato de la N-metil-o-fenileno-diamina y se continúa la agitación durante 10 horas. Se interrumpe la agitación y se deja la mezcla en reposo durante una noche. Se filtran los cristales con succión y se lavan con 2-propanol.

Rendimiento: 0,57 g (35,4% del rendimiento teórico)

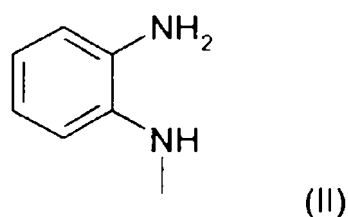
HPLC: 96,8%.

REIVINDICACIONES

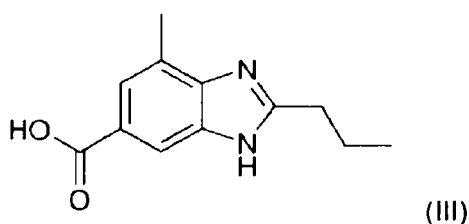
1. Procedimiento para la obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-bencimidazol de la fórmula (I)



por reacción de la N-metil-o-fenileno-diamina de la fórmula (II) o sus sales



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



caracterizado porque la condensación y la ciclación se realizan con una 1,3,5-triazina y una amina terciaria.

45 2. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la condensación y la ciclación se realizan con una 2-cloro-1,3,5-triazina disustituida en las posiciones 4,6.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la condensación y la ciclación se realizan con

50 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina,

2-cloro-4,6-difenoxi-1,3,5-triazina,

55 2-cloro-4,6-dibenciloxi-1,3,5-triazina,

2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina,

2,4-dicloro-6-fenoxi-1,3,5-triazina,

60 2,4-dicloro-6-benciloxi-1,3,5-triazina o

2,4-dicloro-6-metoxi-1,3,5-triazina.

65 4. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque se emplean disolventes polares, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, metanol, etanol o 2-propanol.

ES 2 335 692 T3

5. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque

(a) se activa el ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico o su sal con una amina terciaria y una 1,3,5-triazina,

(b) se condensa el compuesto activado con la N-metil-o-fenileno-diamina o su sal para formar una amida y

(c) se cicla la amida resultante por calentamiento para obtener el 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol.

6. Procedimiento según la reivindicación 5 **caracterizado** porque

el paso (a) se realiza a una temperatura de -10°C a 25°C,

el paso (b) a una temperatura de 0°C a 50°C y

el paso (c) a una temperatura de 20°C a 80°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque se consigue un rendimiento superior al 30%.