

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.02.05	(73) Titular(es): TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED 5 BASEL STREET, BOX 3190 49131 PETAH TIKVAH IL
(30) Prioridade(s): 2003.02.05 US 445218 P 2003.04.28 US 465905 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.02	(72) Inventor(es): GENNADY NISNEVICH IL BEN-ZION DOLITZKY IL JULIA KAFTANOV IL BORIS PERTSIKOV IL IGOR RUKHMAN IL
(45) Data e BPI da concessão: 2008.07.16 178/2008	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SÍNTESE DE 2-BUTIL-3-(2-((1-TRITIL-1H-TETRAZOL-5-IL)BIFENIL-4-IL)-1,3-DIAZASPIRO-4,4-NON-EN-4-ONA**

(57) Resumo:

RESUMO

"SÍNTESE DE 2-BUTIL-3-(2'-(1-TRITIL-1H-TETRAZOL-5-IL)BIFENIL-4-IL)-1,3-DIAZASPIRO-4,4-NON-EN-4-ONA"

É proporcionado um novo método de preparação de 2-butil-3-[[2'(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifen-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-ona, que pode ser convertida em irbesartano. São também proporcionados métodos de preparação de irbesartano.

DESCRIÇÃO

"SÍNTESE DE 2-BUTIL-3-(2'-(1-TRITIL-1H-TETRAZOL-5-IL)BIFENIL-4-IL)-1,3-DIAZASPIRO-4,4-NON-EN-4-ONA"

PEDIDOS RELACIONADOS

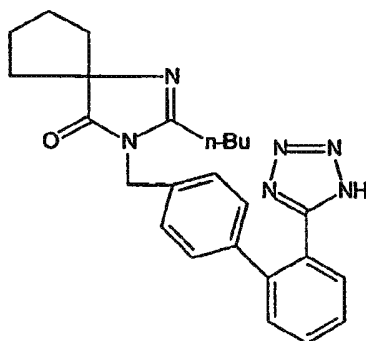
A presente invenção reivindica benefício das datas dos pedidos dos Pedidos de Patente Provisória dos Estados Unidos 60/445218, apresentado a 5 de Fevereiro de 2003 e 60/465905, apresentado a 28 de Abril de 2003, os conteúdos dos quais são aqui incorporados.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos de preparação de irbesartano e, especialmente, a um seu precursor.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O irbesartano é um antagonista (bloqueador) do receptor da angiotensina II. A angiotensina é um participante importante no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e apresenta uma forte influência na pressão sanguínea. O irbesartano apresenta o nome químico 2-butil-3-[[2'-(1H-tetrazole-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona. A estrutura do irbesartano é apresentada abaixo (I).



(I)

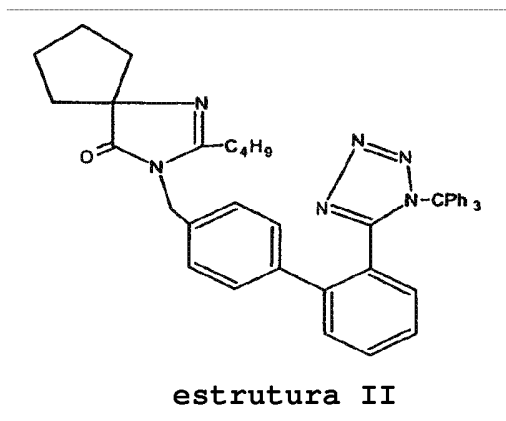
A síntese de irbesartano é discutida, *inter alia*, nas Patentes dos Estados Unidos 5270317 e 5559233; as quais são aqui incorporadas, na sua totalidade, por referência. Na síntese aí revelada, o pré-penúltimo passo reaccional (exclusivo do processamento e purificação) envolve a reacção de um grupo ciano no anel bifenilo com uma azida, por exemplo, azida de tributilestanho. Podem ser necessários tempos reaccionais tão longos como 210 horas. Ver, e. g., patente '317.

A Patente dos Estados Unidos 5629331 revela, também, uma síntese de irbesartano a partir de um precursor 2-*n*-butil-3-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona com azida de sódio, utilizando um solvente aprótico dipolar. Como indicado na patente '331, existem riscos de segurança na utilização de azidas (coluna 4, linha 39). Os solventes apróticos dipolares (e. g., pirrolidona de metilo) apresentam, também, um ponto de ebulição relativamente elevado e podem ser difíceis de remover.

Existe uma necessidade de uma via sintética melhorada para o irbesartano, seus derivados e seus precursores.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a presente invenção refere-se a um processo de preparação de um composto de



incluindo os passos de: fazer reagir, especialmente, a refluxo, a amida do ácido 1(N'-pentanoilamino)ciclopentanocarboxílico com 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole na presença de uma base inorgânica, especialmente, NaOH, KOH ou Na₂CO₃ (ou uma mistura destas); um solvente, especialmente, um éter alifático com até 8 átomos de carbono ou um hidrocarboneto aromático (especialmente tolueno seco); e um catalisador de transferência de fase, especialmente, sulfato de tetrabutilamônio; arrefecer a mistura; adição de água à mistura, através da qual são obtidas duas fases; separação das duas fases obtidas; e recuperação do composto de estrutura II. O composto de estrutura II pode ser convertido no irbesartano e o irbesartano assim obtido é outro aspecto da presente invenção.

Noutra forma de realização, a presente invenção refere-se a um processo de preparação de um composto de estrutura II, incluindo os passos de: fazer reagir, durante um período de tempo de cerca de 2 a cerca de 24 horas, um derivado de valerimidato, especialmente, valerimidato de etilo ou um seu sal, com uma primeira amina, especialmente, 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole ou éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, na presença de um primeiro ácido, especialmente, HCl e um solvente orgânico, especialmente tolueno seco, para formar uma mistura, arrefecer a mistura; combinar a mistura com uma segunda amina, especialmente, 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole ou éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (com a condição de que a primeira e segunda aminas não são iguais) e uma quantidade catalítica de um segundo ácido, especialmente ácido acético; aquecer a combinação a refluxo durante cerca de 2 a cerca de 24 horas; colocar em contacto a combinação com uma base, especialmente uma base em solução em água, através da qual são obtidas duas fases; separação das duas fases obtidas; e recuperação do composto de estrutura II. O composto de estrutura II assim obtido é ainda outro aspecto da presente invenção.

Noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de preparar um composto de estrutura II, incluindo os passos de: combinar um derivado de valeramida, especialmente, valerimidato de etilo, com um captador de base, especialmente, 2,6-lutidina, e cloreto de oxalilo na presença de um solvente orgânico, especialmente, tolueno seco; arrefecer a combinação resultante; manter a combinação durante entre 0,25 e 4 horas, durante as quais se presume que se forme um intermediário de cloreto de inidolilo; combinar também uma amina, especialmente

5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole ou éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, e um solvente orgânico com a combinação; aquecer a combinação resultante a refluxo durante cerca de 0,1 a cerca de 1 hora; depois disso, colocar em contacto a mistura com uma base, especialmente, uma solução aquosa de uma base inorgânica, sendo obtidas duas fases; separação das fases obtidas; e recuperação do composto de estrutura II. O composto de estrutura II, assim obtido, pode ser convertido no irbesartano e o irbesartano, assim preparado, constitui ainda outro aspecto da presente invenção.

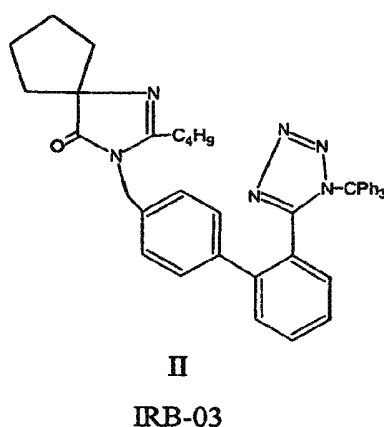
Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de preparar o irbesartano, incluindo o passo de converter, por remoção do grupo tritilo, o 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifen-4-il]metil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona em irbesartano.

Ainda noutro aspecto, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo irbesartano preparadas através dos novos métodos da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um método em vaso reaccional único para a preparação de 2-butil-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona (Estrutura II, IRB-03, irbesartano de tritilo) a partir de amida do ácido 1-pentanoilaminociclopentanocarboxílico (N-pentanoil-1-amino-1-carbamoilciclopentano, IRB-23) e 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole (IRB-02) num, pelo menos inicialmente, sistema multifase na presença de

um catalisador de transferência de fase. O sistema multifase pode ser bifásico (sólido-líquido) ou pode ser trifásico (sólido-líquido-líquido).



Em formas de realização bifásicas da presente invenção, o IRB-23 está em suspensão com um hidróxido de metal alcalino e um carbonato de metal alcalino, num primeiro solvente, na presença de um catalisador de transferência de fase e da quantidade desejada de IRB-02.

O carbonato de metal alcalino preferido é K_2CO_3 . Podem ser utilizados cerca de 1,5 e, de um modo preferido, cerca de 2 equivalentes de carbonato de metal alcalino por cada equivalente de IRB-02. O hidróxido de metal alcalino preferido é o NaOH. São utilizados cerca de 3 e, de um modo preferido, cerca de 3,5 equivalentes de hidróxido de metal alcalino para cada equivalente de IRB-02.

Os primeiros solventes são compostos orgânicos, líquidos a cerca de 20° C, que dissolvem o IRB-02, mas que são substancialmente insolúveis em água. Um composto orgânico líquido é substancialmente insolúvel em água se é solúvel em

água em menos de cerca de 5%, tal que, se volumes iniciais idênticos de líquido orgânico substancialmente insolúvel e água foram misturados, resulte num sistema de duas fases (líquido-líquido), o volume total do qual é, aproximadamente, igual ao volume inicial de água mais o volume inicial do líquido orgânico substancialmente insolúvel.

Os primeiros solventes na prática da presente invenção incluem éteres alifáticos cíclicos e lineares com até 8 átomos de carbono, por exemplo, éter *t*-butilmetílico e tetra-hidrofurano e hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo, tolueno. A quantidade do primeiro solvente não é crítica desde que seja utilizado primeiro solvente suficiente para que o IRB-02 fique em solução. De um modo preferido, são utilizados entre cerca de 3 e cerca de 4 litros do primeiro solvente por moles combinadas de IRB-02 e IRB-23.

Os catalisadores de transferência de fase são bem conhecidos para o especialista na técnica de síntese orgânica. Os catalisadores de transferência de fase são de utilidade particular quando, pelo menos, o primeiro e segundo compostos a serem feitos reagir um com o outro apresentam características de solubilidade diferentes que não existe nenhum solvente comum prático para eles e, conseqüentemente, combinar um solvente para um deles, com um solvente para o outro deles, resulta num sistema de duas fases.

Tipicamente, quando tais compostos são feitos reagir, o primeiro reagente é dissolvido num primeiro solvente e o segundo reagente é dissolvido num segundo solvente. Porque o solvente para o primeiro reagente é essencialmente insolúvel no solvente para o segundo reagente, forma-se um sistema de duas fases e a

reacção ocorre na interface entre as duas fases. A velocidade de tal reacção na interface pode aumentar, em muito, pela utilização de um catalisador de transferência de fase (PCT).

São conhecidas várias classes de compostos como sendo capazes de actuar como catalisadores de transferência de fase, por exemplo, compostos de amónio quaternário e compostos de fosfónio, para mencionar apenas dois. O hidrogenossulfato de tetrabutílamónio é um PCT preferido para utilização na prática da presente invenção. São geralmente suficientes, aproximadamente, 0,1 equivalentes de catalisador de transferência de fase por equivalente de IRB-23 a serem feitos reagir, mas podem ser utilizados mais ou menos.

O IRB-23 pode ser obtido pela reacção de Schotten-Baumann entre 1-amino-1-carbamoilciclopentano e cloreto de valeróilo no solvente THF, utilizando trietilamina como captador ácido.

Em formas de realização bifásicas, o IRB-02, IRB-23, carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, catalisador de transferência de fase e o primeiro solvente são combinados em qualquer ordem, e aquecidos, de um modo preferido, a uma temperatura entre cerca de 80 °C e refluxo, de um modo muito preferido, a uma temperatura de cerca de 90 °C. A reacção é deixada a decorrer até substancialmente todo o IRB-02 ter sido consumido. O progresso da reacção pode ser monitorizado através, por exemplo, de cromatografia em camada fina (TLC), utilizando o eluente hexano/acetato de etilo (1:1).

Quando substancialmente todo o IRB-02 foi consumido, a mistura reaccional é arrefecida e diluída com água (ca. uma a duas vezes o volume da mistura reaccional). A fase do primeiro

solvente (fase orgânica) é separada e, opcionalmente, lavada com solução salina saturada. De um modo preferido, o conteúdo em água da fase do primeiro solvente é reduzida através, por exemplo, de tratamento deste com um agente de secagem sólido.

O produto desejado, IRB-03, pode ser isolado por concentração da fase do primeiro solvente para um resíduo e separação do IRB-03 deste por cromatografia de coluna numa coluna de sílica gel, utilizando, por exemplo, o eluente hexano/acetato de etilo (4:1 até 1:1). A composição das fracções cromatográficas pode ser determinada através, por exemplo, de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. O IRB-03 pode ser isolado a partir de fracções contendo o IRB-03 por separação do eluente através, por exemplo, destilação.

As formas de realização trifásicas da presente invenção são análogas às formas de realização bifásicas e incluem um segundo solvente que é essencialmente água, em que, pelo menos, uma porção do carbonato de metal alcalino, se alguma, e o hidróxido de metal alcalino estão em solução no segundo solvente. Nestas formas de realização, o carbonato de metal alcalino é opcional.

Assim, em formas de realização trifásicas, o IRB-03, IRB-23, hidróxido de metal alcalino, opcionalmente, carbonato de metal alcalino, catalisador de transferência de fase e o primeiro solvente são combinados com o segundo solvente. As quantidades de reagentes utilizadas nas formas de realização trifásicas são essencialmente idênticas às das formas de realização bifásicas, no entanto, é preferido um excesso, até cerca de excesso de 100%, de IRB-23. O volume do segundo solvente é de cerca de um quarto a metade do volume do primeiro solvente.

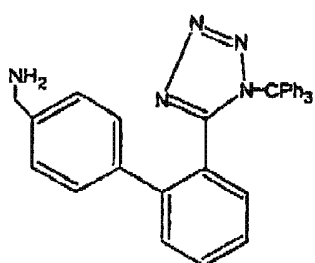
O processamento da mistura reaccional é análogo aos utilizados em formas de realização bifásicas. A fase do primeiro solvente é separada e combinada com a fase do primeiro solvente obtida por extracção opcional da fase do segundo solvente com o primeiro solvente. As fases do primeiro solvente são, depois, tratadas e o IRB-03 isolados, como nas formas de realização bifásicas.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma nova síntese de irbesartano, seus análogos e, especialmente, seus precursores (e. g., irbesartano de tritilo), incluindo o passo de fazer reagir um derivado de valerimidato com uma amina para formar um intermediário éster e, depois, fazer reagir o intermediário éster com uma amina para formar 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona. O passo é efectuado na presença de um ácido. De um modo preferido, o passo é efectuado na presença de um equivalente de ácido por equivalente de derivado de valerimidato. O derivado de valerimidato pode ser qualquer derivado adequado, incluindo, mas não limitado a éteres e ésteres. Os derivados de valerimidato preferidos incluem ésteres metílico, etílico, propílico, butílico, benzílico, pentílico e arílico de valerimidato (e. g., éster do ácido valeroilimídico; $R_1-C(=NH)-O-R_2$; $R_1 = C_4H_9$), ou, especialmente, seus sais. Um éster muito preferido é o éster etílico.

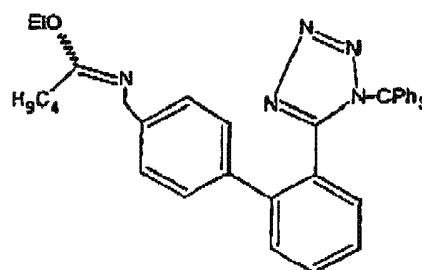
A reacção é efectuada num solvente orgânico. Os exemplos de solventes orgânicos preferidos incluem, mas não estão limitados a N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tolueno, hexano, 1,2-dimetoxietano (DME), dietoximetano, tetra-hidrofurano (THF), benzeno, m-xileno, o-xileno, tetralinas, formais, glimas e suas misturas. Um solvente

orgânico muito preferido é o tolueno seco. Outros hidrocarbonetos úteis na prática da presente invenção serão evidentes para o especialista na técnica.

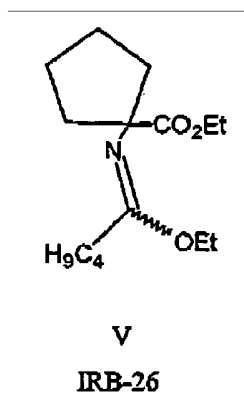
A nova síntese do precursor de irbesartano, o próprio irbesartano e seus análogos da presente invenção inclui o passo de fazer reagir um derivado de valerimidato com uma amina para formar um intermediário éster do tipo imidoéster substituído em N e, depois, fazer reagir o intermediário éster com uma amina para formar 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona. As aminas preferidas incluem 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole(2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-4'-aminometilbifenilo; Estrutura III; IRB-09) e éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (IRB-13).



III
IRB-09



IV
IRB-20



Um derivado de valerimidato preferido é o valerimidato de etilo como o seu sal de ácido metanossulfónico. Quando a amina é IRB-09, o intermediário apresenta a estrutura IV (2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-4'-(1''-etoxipentanaminil)bifenilo). Quando a amina é 1-amino-1-ciclopentanocarboxilato de etilo, o intermediário apresenta a estrutura V.

O passo é efectuado num sistema reaccional de solvente orgânico. Ao solvente orgânico é adicionado numa quantidade de derivado de valerimidato e uma quantidade de um material ácido. O material ácido pode ser qualquer ácido, incluindo ácidos minerais, sulfato de hidrogénio, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido bromídrico, ácido acético e ácido fórmico. Um ácido muito preferido é o ácido clorídrico. A proporção de derivado de valerimidato para material ácido pode ser de cerca de 5:1 a cerca de 1:0,5, a proporção muito preferida é de cerca de 1:1. A mistura resultante é agitada, à temperatura ambiente, durante um período de cerca de 6 a cerca de 24 horas. De um modo preferido, a mistura reaccional é agitada durante um período de cerca de 12 horas. O tempo da reacção pode ser convenientemente monitorizado utilizando cromatografia em camada fina. Após a conclusão da reacção, a mistura reaccional é arrefecida e os produtos secundários precipitados removidos. De um modo

preferido, a mistura reaccional é arrefecida para uma temperatura de cerca de -15 °C a cerca de 15 °C. De um modo muito preferido, a mistura reaccional é arrefecida para uma temperatura de cerca de 0 °C. À mistura reaccional é adicionada uma quantidade de uma amina adequada, tal como IRB-09 e IRB-13, e adicionada uma quantidade catalítica de um material ácido. Os materiais ácidos preferidos, incluem ácidos minerais, sulfato de hidrogénio, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido bromídrico, ácido acético e ácido fórmico. O ácido acético é um ácido muito preferido. A mistura reaccional é aquecida sob refluxo, durante um período de cerca de 2 horas a cerca de 10 horas. De um modo preferido, a mistura reaccional é agitada durante um período de cerca de 3 horas a cerca de 5 horas. O tempo da reacção pode ser convenientemente monitorizado utilizando cromatografia em camada fina. Após a conclusão da reacção, a mistura reaccional é colocada em contacto com uma base, de um modo preferido, uma base inorgânica, de um modo mais preferido, uma solução de uma base inorgânica em água, especialmente, NaHCO₃ aquoso, pelo que essencialmente todo o ácido na mistura reaccional é, de um modo preferido, neutralizado. Quando é utilizada uma base aquosa, é formado um sistema de duas fases (líquido-líquido). Se é utilizada uma base sólida, pode-se formar um sistema de duas fases (sólido-líquido). Em qualquer um dos casos, o sistema reaccional de duas fases resultante é separado. A fase orgânica é, de um modo preferido, lavada e seca e o produto reaccional, 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona (IRB-03), é removido por separação. A separação pode ser efectuada através de qualquer método conhecido, mas é tipicamente efectuada por filtração e evaporação sob pressão reduzida.

Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que a reacção prossegue via a produção de ésteres de imidato, tais como N-valerimidato 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole (IRB-20), na reacção de 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole (IRB-09) e sal do ácido metanossulfónico de valerimidato de etilo ou um éster etílico do ácido N-valerimidato-1-aminociclopentanocarboxílico (IRB-26) na reacção de éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (IRB-09) e sal do ácido metanossulfónico de valerimidato de etilo.

Noutro aspecto, a nova síntese de irbesartano e seus análogos da presente invenção, inclui o passo de fazer reagir uma amida com um captador de base, de um modo preferido, 2,6-lutídina e cloreto de oxalilo, seguido pela adição de uma amina para formar 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona.

A nova síntese de irbesartano e seus análogos da presente invenção, inclui o passo de fazer reagir um derivado de valerimidato com 2,6-lutídina e cloreto de oxalilo para formar uma mistura reaccional e, depois, adicionar uma amina para formar 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona (IRB-03). Os derivados de valerimidato preferidos incluem ciclopentilvaleramida (IRB-23) e 5-(4'-metilvaleramida-bifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole (IRB-10). As aminas preferidas incluem 2'-(1-tritil-1H-terazol-5-il)bifenil-4-ilmetilamina (IRB-09) e éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (IRB-13). O passo é efectuado num sistema reaccional com solvente orgânico. Ao solvente orgânico é adicionada uma quantidade de derivado de valeramida e uma quantidade de

2,6-lutidina. A mistura reaccional é arrefecida para uma temperatura de cerca de -15 °C a cerca de 15 °C e adicionado cloreto de oxalilo. De um modo muito preferido, a mistura reaccional é arrefecida para uma temperatura de cerca de 0 °C. A proporção de 2,6-lutidina para cloreto de oxalilo pode ser de cerca de 10:1 a cerca de 1:5, a proporção muito preferida é de cerca de 2:1. A mistura resultante é agitada durante um período de cerca de 0,25 a cerca de 4 horas. De um modo preferido, a mistura reaccional é agitada durante um período de cerca de 1 hora. À mistura reaccional é adicionada uma solução de uma amina adequada, tal como IRB-09 e IRB-13, num solvente orgânico adequado e a mistura reaccional agitada durante um período de cerca de 0,1 a cerca de 1 hora a cerca de 0 °C, depois, agitada durante um período de cerca de 0,1 a cerca de 1 hora a cerca da temperatura ambiente. O tempo da reacção pode ser convenientemente monitorizado utilizando cromatografia em camada fina. Após a conclusão da reacção, a mistura reaccional é neutralizada com um excesso molar de base, de um modo preferido, NaHCO₃ aquoso e o sistema reaccional de duas fases resultante é separado. A fase orgânica é lavada e seca e o produto reaccional, 2-butil-3-[[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona, (IRB-03), removido por separação. A separação pode ser efectuada através de qualquer método conhecido, mas é tipicamente efectuada por filtração e evaporação sob pressão reduzida.

Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que a reacção prossegue via a produção de intermediários de cloreto de imidoílo.

Para obter o irbesartano, o composto de estrutura II, obtido através de qualquer forma de realização da presente

invenção, pode ser dissolvido num solvente adequado, por exemplo, acetona, e a solução combinada com ácido clorídrico aquoso (2-4 equivalentes em peso do composto tritilo de estrutura II). A mistura assim obtida é combinada com uma solução aquosa de uma base inorgânica, por exemplo, KOH. O solvente é removido (e. g., evaporado) da mistura resultante e o álcool tritílico que se precipita é removido por filtração. O pH do filtrado é ajustado para cerca de 4, arrefecido e recolhido o precipitado resultante do irbesartano.

Certamente, o irbesartano pode ser obtido a partir do composto tritilo de estrutura II através de quaisquer outros meios conhecidos na técnica.

O irbesartano preparado num processo que inclui o método da presente invenção, em qualquer uma das suas formas de realização, pode ser formulado em composições farmacêuticas que podem estar na forma de uma forma de dosagem e preparadas utilizando diluentes ou excipientes, tais como veículos, enchimentos, agentes de volume, ligandos, agentes humidificantes, agentes de desintegração, agentes de superfície activa, lubrificantes e semelhantes. Para as composições farmacêuticas, podem ser seleccionados vários tipos de formas unitárias de administração dependendo do objectivo terapêutico, por exemplo, comprimidos, pílulas, pós, líquidos, suspensões, emulsões, grânulos, cápsulas, supositórios, preparações para injeção (soluções e suspensões) e semelhantes. Qualquer excipiente normalmente conhecido e amplamente utilizado na técnica pode ser utilizado na composição farmacêutica. Os veículos incluem, mas não estão limitados a lactose, açúcar branco, cloreto de sódio, glucose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caolina, celulose cristalina e ácido silícico. Os

ligandos incluem, mas não estão limitados a água, etanol, propanol, xarope simples, soluções de glucose, soluções de amido, soluções de gelatina, carboximetilcelulose, goma-laca, metilcelulose, fosfato de potássio e polivinilpirrolidona. Os agentes desintegrantes incluem, mas não estão limitados a amido seco, alginato de sódio, pó de agar, pó de laminaria, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, laurilsulfato de sódio, monoglicérido de ácido esteárico, amido e lactose. Os inibidores de desintegração incluem, mas não estão limitados a açúcar branco, estearina, manteiga de coco e óleos hidrogenados. Os aceleradores de absorção incluem, mas não estão limitados a base de amônio quaternário e laurilsulfato de sódio. Os agentes humidificantes incluem, mas não estão limitados a glicerina e amido. Os agentes de adsorção incluem, mas não estão limitados a amido, lactose, caolina, bentonite e ácido silícico coloidal. Os lubrificantes incluem, mas não estão limitados a talco purificado, estearatos, pó de ácido bórico e polietilenoglicol. Os comprimidos podem também ser revestidos com materiais de revestimento normalmente conhecidos, tais como comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos revestidos com película de gelatina, comprimidos revestidos com revestimentos entéricos, comprimidos revestidos com película, comprimidos com camada dupla e comprimidos com múltiplas camadas.

Quando se molda a composição farmacêutica numa forma de dosagem sólida oral, podem ser utilizados quaisquer excipientes normalmente conhecidos e utilizados na técnica. Por exemplo, os veículos incluem, mas não estão limitados a lactose, amido, manteiga de coco, óleos vegetais endurecidos, caolina e talco. Os ligandos incluem, mas não estão limitados a pó de goma-arábica, pó de goma tragacanto, gelatina e etanol. Os agentes

desintegrantes incluem, mas não estão limitados a agar e laminaria.

Para o objectivo de moldagem da composição farmacêutica na forma de supositórios, podem ser utilizados quaisquer excipientes normalmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os excipientes incluem, mas não estão limitados a polietilenoglicóis, manteiga de coco, álcoois superiores, ésteres de álcoois superiores, gelatina e glicéridos semi-sintéticos.

Quando se preparam composições farmacêuticas injectáveis (parentéricas), as soluções e suspensões são esterilizadas e são, de um modo preferido, tornadas isotónicas ao sangue. As preparações para injeção podem utilizar veículos normalmente conhecidos na técnica. Por exemplo, os veículos para preparações injectáveis incluem, mas não estão limitados a água, álcool etílico, propilenoglicol, álcool isostearílico etoxilado, álcool isostearílico polioxilado e ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano. Um especialista na técnica pode facilmente determinar, com pouca ou nenhuma experiência, a quantidade de cloreto de sódio, glucose ou glicerina necessária para tornar a preparação injectável isotónica. Podem ser adicionados ingredientes adicionais, tais como agentes de dissolução, agentes de tampão e agentes analgésicos. Se necessário, podem também ser adicionados agentes corantes, conservantes, perfumes, condimentos, agentes adoçantes e outros medicamentos, às preparações desejadas.

A quantidade de irbesartano contida numa composição farmacêutica não está especificamente limitada, no entanto, a

dose deverá ser suficiente para tratar, melhorar ou reduzir os sintomas associados com a perda óssea.

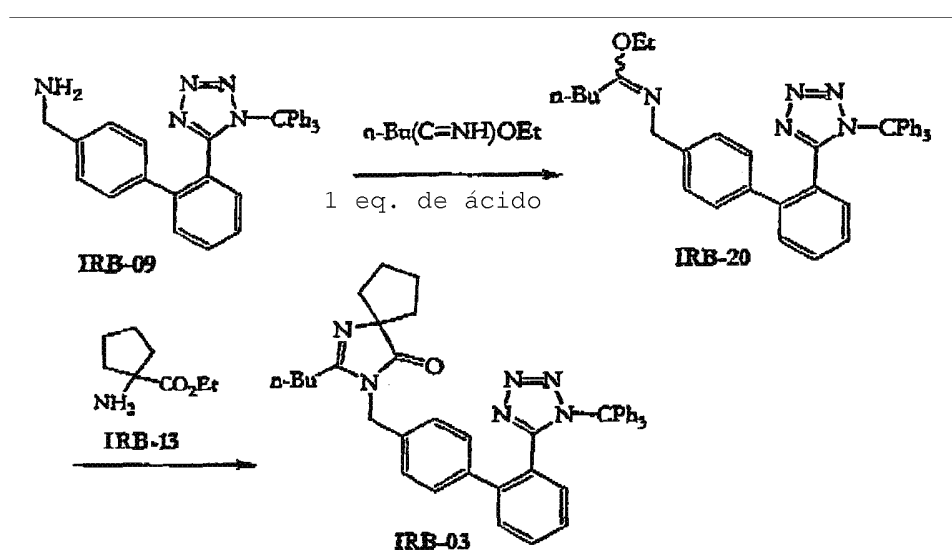
Os métodos de administração de uma composição farmacêutica da presente invenção não estão especificamente limitados e podem ser administradas em várias preparações dependendo da idade, sexo e sintomas do doente. Por exemplo, os comprimidos, pílulas, soluções, suspensões, emulsões, grânulos e cápsulas podem ser administrados oralmente. As preparações para injeção podem ser administradas individualmente ou misturadas com transfusões para injeção, tais como soluções de glucose e soluções de aminoácidos, intravenosamente. Se necessário, as preparações para injeção são administradas, de um modo separado, intramuscularmente, intracutaneamente, subcutaneamente ou intraperitonealmente. Os supositórios podem ser administrados no recto.

A dosagem de uma composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, irá depender do método de utilização, a idade, sexo e condição do doente.

A presente invenção em algumas das suas formas de realizações é ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes.

Exemplo 1: Preparação de Irbesartano-Tritilo (IRB-03) via Ésteres de Imidato

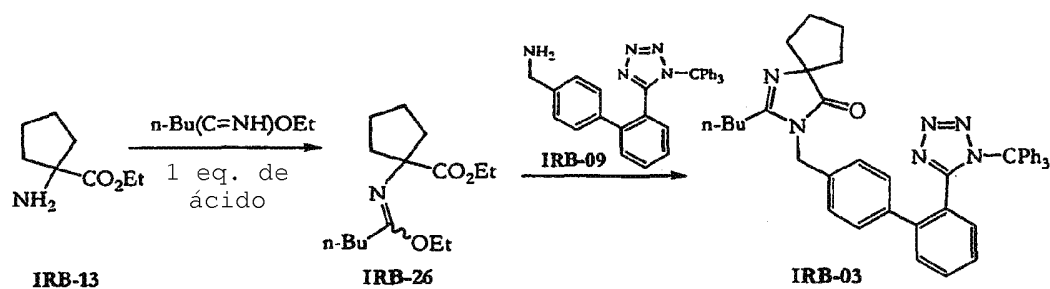
a) Preparação a partir de 4'-aminometil-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenilo via o intermediário IRB-20:



O 2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-4'-aminometilbifenilo (IRB-09) (2,2 g, 4,46 mmol) foi misturado com sal de ácido metanossulfônico de valerimidato de etilo (1,0 g, 4,45 mmol) em tolueno seco (20 mL) sob árgon e a mistura reaccional foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente com monitorização por TLC (hexano/acetato de etilo, 2:1 e diclorometano/metanol, 10:1). A suspensão resultante foi arrefecida para 0 °C e o metanossulfonato de amónio precipitado removido por filtração. Ao filtrado (25 mL) contendo o IRB-20, foi adicionado aminoéster IRB-13 (0,7 g, 4,46 mmol) numa porção e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Foi adicionado ácido acético (quantidade catalítica, 4 gotas) e a reacção submetida a refluxo durante 5 horas com monitorização por TLC (hexano/acetato de etilo, 2:1). A mistura

reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso a 10% e solução salina saturada, seca sob Na_2SO_4 e filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel para proporcionar 0,6 g (20% de IRB-09) de IRB-03 puro por RMN.

b) Preparação a partir de 4'-aminometil-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenilo via o intermediário 1-(1'-etoxi)pentanaminilciclopentanocarboxilato de etilo (IRB-26):

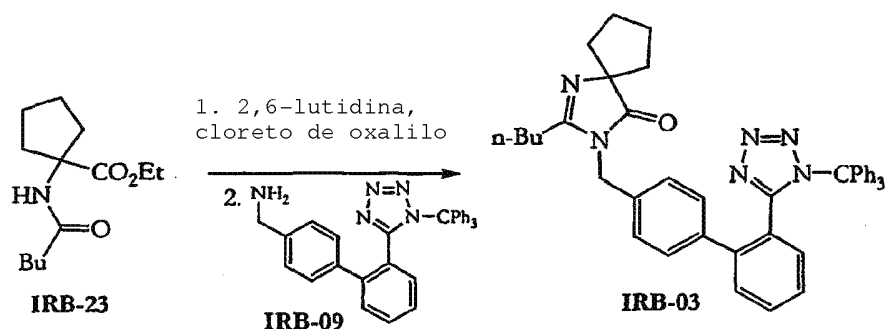


O IRB-13 (0,7 g, 4,46 mmol) foi misturado com sal de ácido metanossulfónico de valerimidato de etilo (1,0 g, 4,45 mmol) em tolueno seco, sob uma atmosfera inerte e a mistura reaccional foi agitada durante 24 horas, à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi arrefecida para 0°C e o metanossulfonato de amónio precipitado foi removido por filtração. Ao filtrado (25 mL) contendo o IRB-26, foi adicionada a amina IRB-09 (2,2 g, 4,46 mmol) numa porção, seguida por uma adição de ácido acético (quantidade catalítica, 4 gotas). A reacção foi submetida a refluxo durante 3 horas com monitorização por TLC (hexano/acetato de etilo, 2:1), arrefecida para a temperatura ambiente, lavada com NaHCO_3 aquoso a 10%, água

e solução salina saturada, seca sob Na_2SO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel para proporcionar 1,5 g (50% de IRB-09) de IRB-03 puro por RMN.

Exemplo 2: Preparação de Irbesartano-Tritilo (IRB-03) via Cloretos de Imidoílo

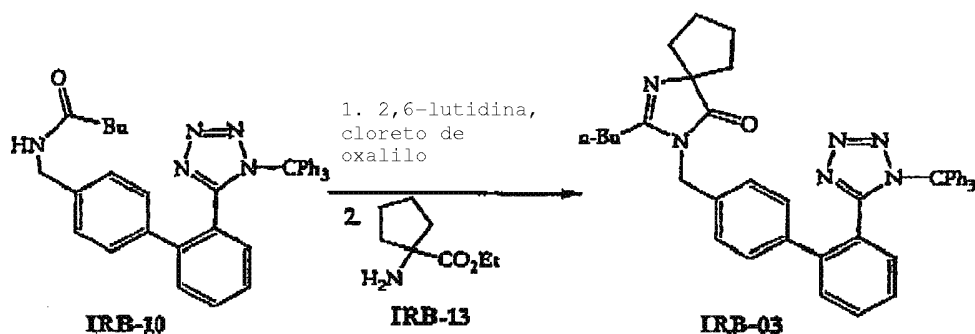
a) Preparação a partir do material de partida IRB-23:



Uma solução de IRB-23 (1,0 g, 4,67 mmol) e 2,6-lutidina (1,25 g, 1,36 mL, 11,68 mmol) em tolueno seco (10 mL), foi arrefecida para 0 °C sob argón e foi adicionado, gota a gota, cloreto de oxalilo (0,65 g, 0,45 mL, 5,14 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora a 0 °C e foi lentamente adicionada uma solução de IRB-09 (2,31 g, 4,67 mmol) em tolueno seco (25 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos a 0 °C, depois, durante 30 minutos à temperatura ambiente e, depois, filtrada. O filtrado foi lavado com NaHCO_3 aquoso a 10%, água e solução salina saturada, seco sob Na_2SO_4 , filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O HPLC detectou cerca de 40% de IRB-03 no resíduo. A cristalização do resíduo a partir

de álcool isopropílico proporcionou 0,94 g (cerca de 30% de IRB-09) de IRB-03.

b) Preparação a partir do material de partida IRB-10:



Uma solução de amida, IRB-10 (0,7 g, 1,21 mmol) e 2,6-lutidina (0,26 g, 0,28 mL, 2,42 mmol) em tolueno seco (7 mL), foi arrefecida para 0 °C sob árgon. Foi adicionado, gota a gota, cloreto de oxalilo (0,17 g, 0,12 mL, 1,33 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora a 0 °C e foi lentamente adicionado IRB-13 (0,29 g, 1,21 mmol) em tolueno seco (3 mL). A reacção foi agitada durante 30 minutos a 0 °C, depois, durante 30 minutos à temperatura ambiente e, depois filtrada. O filtrado foi lavado com NaHCO₃ aquoso a 10%, água e solução salina saturada, seco sob Na₂SO₄, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O HPLC detectou cerca de 30% de IRB-03 no resíduo. O resíduo foi submetido a cromatografia numa coluna de sílica gel para proporcionar 0,20 g (25% de IRB-10) de IRB-03 puro por RMN.

Exemplo 3:

	Pm	gramas, volume	mmol	Eq.
IRB-23	212,1	3,0 g	14,2	1,0
IRB-02	557,5	7,9 g	14,2	1,0
NaOH	40,1	2,0 g	49,5	3,5
K ₂ CO ₃	138,1	3,9 g	28,3	2,0
Bu ₄ NHSO ₄	339,54	0,48 g	1,42	0,1
Tolueno		Total 100 mL		
9,5 g				

Uma solução de IRB-02 em tolueno (50 mL) foi adicionada, gota a gota, durante 1 h, à suspensão agitada de IRB-23, NaOH em pó fino, K₂CO₃ e Bu₄NHSO₄ em tolueno (50 mL) a 50 °C. Após a conclusão da adição, a agitação continuou durante 3 h a 90 °C (monitorização por TLC: Hex/EtOAc, 1:1, dois pontos - IRB-03 e IRB-17). A mistura resultante foi arrefecida para 50 °C. Foi adicionada água (150 mL) e a mistura de duas fases resultante foi separada. A fase orgânica (primeiro solvente) foi lavada com solução salina saturada, seca sob Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo semi-sólido foi submetido a cromatografia numa coluna curta de sílica gel (hexano/EtOAc, 4:1 até 1:1), para proporcionar 5,0 g (53%) de IRB-03 e 3,0 g (32%) de IRB-17 que foram puros por RMN.

Exemplo 4:

	Pm	gramas, volume	mmol	Eq.
IRB-23	212,1	3,3 g	15,6	1,5
IRB-02	557,5	5,8 g	10,4	1,0
Hidróxido de potássio, 85%	56,11	1,85 g	28,0	2,7
Água		15 mL		
Bu ₄ NHSO ₄	339,54	0,53 g	1,56	0,15
Tolueno		60 mL		
7,0 g/4,7 g				

Uma solução de IRB-02 em tolueno foi adicionada a uma suspensão agitada de IRB-23 numa solução de KOH e Bu₄NHSO₄ em água à temperatura ambiente. Após 20 min de agitação à temperatura ambiente não foi detectada reacção por TLC. A reacção foi aquecida para 90 °C e agitada durante 1,5 h até ao desaparecimento de IRB-02 (monitorização por TLC; hexano/EtOAc, 6:1). A mistura foi arrefecida para a temperatura ambiente, foi adicionada água (70 mL) e as fases foram separadas. A camada aquosa (segundo solvente) foi extraída com tolueno (30 mL) e as orgânicas combinadas foram lavadas com água (30 mL), solução salina saturada, seca sob Na₂SO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, para proporcionar 7,4 g de um resíduo semi-sólido (pureza de cerca de 87% por HPLC). Uma porção do resíduo (3,7 g) foi cristalizada a partir de IPA para proporcionar 3,0 g (86% de rendimento) de IRB-03, como um pó branco (pureza de cerca de 98% por HPLC). Outra porção (3,7 g) do resíduo foi dissolvida em acetona (30 mL) e foram adicionados 7,5 mL de HCl aquoso 3 N (cerca de 3 eq.). Após conclusão da

desprotecção (remoção do grupo tritilo, monitorizada por TLC), foi lentamente adicionada uma solução de KOH (1,3 g) em 10 mL de água e a acetona foi evaporada sob pressão reduzida. O precipitado (álcool tritílico) foi filtrado e lavado com água (2 x 10 mL); a filtrado aquosa combinado lavado com 15 mL de EtOAc e lentamente acidificado para pH 4 com HCl aquoso 3 N. A suspensão resultante foi arrefecida para 0-4 °C, agitada durante mais 30 min e filtrada. O bolo do filtro foi lavado várias vezes com água e seco sob pressão reduzida a 50-60 °C, proporcionando 2,0 g (cerca de 85% de rendimento em IRB-02) de IRB-00 (96% de pureza por HPLC).

Exemplo 5:

	Pm	gramas, volume	mmol	Eq.
Amida do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico	128,2	12,8 g	100	1,0
Cloreto de Valeroílo	120,6	13,3 g, 13,0 mL	110	1,1
Trietilamina	101,2	13,2 g, 18,1 mL	130	1,3
THF		Total 100 mL		
21,2 g				

A amida do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico foi suspensa numa mistura de THF seco (80 mL) e Et₃N e arrefecida para 10 °C. Foi lentamente adicionada uma solução de cloreto de

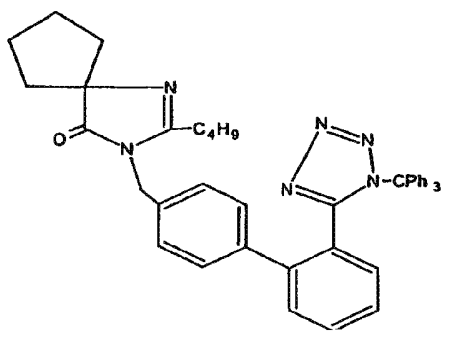
valeroílo em THF (20 mL) com agitação vigorosa (de um modo preferido, mecânica). A temperatura reaccional foi mantida abaixo de 30 °C e a suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante 1 h à temperatura ambiente (monitorização por TLC: CH₂Cl₂/MeOH, 8:1). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo branco foi suspenso em água (200 mL) e agitado durante 20 min à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado, lavado duas vezes com água (um total de 100 mL) e éter t-butilmetílico (30 mL) e seco a 50 °C/10 mm de Hg até peso constante, para proporcionar 18,5 g (87,3% de rendimento) de IRB-23, como um pó branco puro por RMN. Este produto foi utilizado sem purificação posterior adicional.

Tendo assim descrito a invenção com referência a formas de realização particulares e exemplos ilustrativos, os especialistas na técnica podem reconhecer modificações à invenção, como descrito e ilustrado, que não se afastam do espírito e âmbito da invenção, como revelado na descrição. Os exemplos são apresentados para ajudar na compreensão da invenção, mas não pretendem e não devem ser considerados como limitando o seu âmbito em qualquer aspecto. Os exemplos não incluem as descrições detalhadas dos métodos convencionais. Tais métodos são bem conhecidos pelos especialistas na técnica e são descritos em várias publicações. Todas as referências aqui mencionadas são incorporadas na sua totalidade.

Lisboa, 29 de Agosto de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de um composto de estrutura I

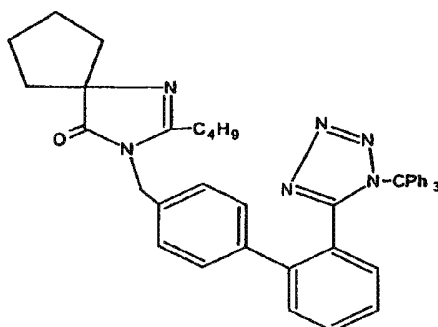


compreendendo os passos de:

- fazer reagir amida do ácido 1-(N'-pentanoilamino)ciclopentanocarboxílico com 5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole na presença de uma base inorgânica, um solvente e um catalisador de transferência de fase;
- arrefecimento da mistura;
- adição de água à mistura, em que são obtidas duas fases;
- separação das duas fases obtidas; e
- recuperação do composto de estrutura I.

2. Processo da reivindicação 1, em que a base inorgânica é seleccionada do grupo consistindo de hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino ou suas misturas.
3. Processo da reivindicação 2, em que os hidróxidos de metal alcalino são NaOH ou KOH e o carbonato de metal alcalino é K_2CO_3 .
4. Processo da reivindicação 2, em que a base inorgânica é uma mistura de bases e é utilizada como um sólido.
5. Processo da reivindicação 1, em que o solvente orgânico é um éter alifático com até 8 átomos de carbono ou um hidrocarboneto aromático.
6. Processo da reivindicação 5, em que o éter alifático é éter *t*-butilmetílico ou tetra-hidrofurano.
7. Processo da reivindicação 5, em que o hidrocarboneto aromático é o tolueno.
8. Processo da reivindicação 1, em que o catalisador de transferência de fase é seleccionado do grupo consistindo de compostos de amónio quaternário e compostos de fosfónio.
9. Processo da reivindicação 8, em que o catalisador de transferência de fase é hidrogenossulfato de tetrabutílamónio.
10. Processo da reivindicação 1, em que o reagente está a uma temperatura de cerca de 80 °C até refluxo.

11. Processo da reivindicação 10, em que o reagente está a uma temperatura de cerca de 90 °C.
12. Processo de preparação de um composto de estrutura I



compreendendo os passos de:

- a) fazer reagir, durante um período de tempo de cerca de 2 a cerca de 24 horas, um derivado de valerimidato com uma primeira amina, na presença de um primeiro ácido e um solvente orgânico, para formar uma mistura;
- b) arrefecimento da mistura;
- c) combinar a mistura com uma segunda amina e uma quantidade catalítica de um segundo ácido;
- d) aquecimento da combinação a refluxo durante cerca de 2 a cerca de 24 horas;
- e) colocar em contacto a combinação com uma base, em que são obtidas duas fases;
- f) separação das fases obtidas; e

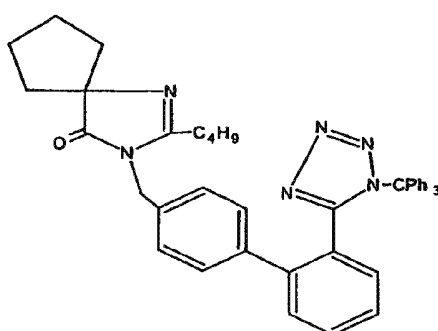
g) recuperação do composto de estrutura I.

13. Processo da reivindicação 12, em que o derivado de valerimidato é um éter de valerimidato, um éster de valerimidato ou um sal de éster de valerimidato.
14. Processo da reivindicação 13, em que o referido derivado de valerimidato é seleccionado do grupo consistindo de ésteres metílico, etílico, propílico, butílico, benzílico, pentílico e arílico de valerimidato ou os seus sais.
15. Processo da reivindicação 14, em que o referido derivado de valerimidato é valerimidato de etilo.
16. Processo da reivindicação 12, em que a primeira e segunda amina são seleccionadas do grupo consistindo de 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole e éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, com a condição de que a primeira e segunda aminas não são idênticas.
17. Processo da reivindicação 16, em que o derivado de valerimidato do passo a é um sal do ácido metanossulfónico do valerimidato de etilo, a primeira amina é 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole, em que o 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole de N-valerimidato é formado na combinação.
18. Processo da reivindicação 16, em que o derivado de valerimidato do passo a é um sal do ácido metanossulfónico do valerimidato de etilo, a primeira amina é éster etílico

do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico, em que o éster etílico do ácido N-valerimidato-1-aminociclopentanocarboxílico é formado na combinação.

19. Processo da reivindicação 12, em que o solvente orgânico é seleccionado do grupo consistindo de N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tolueno, hexano, 1,2-dimetoxietano (DME), dietoximetano, tetra-hidrofurano (THF), benzeno, m-xileno, o-xileno, tetralinas, formais, glimas e suas misturas.
20. Processo da reivindicação 19, em que o solvente é o tolueno.
21. Processo da reivindicação 12, em que o primeiro ácido é seleccionado do grupo consistindo de ácidos minerais, sais de hidrogenossulfato, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido bromídrico, ácido acético e ácido fórmico.
22. Processo da reivindicação 21, em que o primeiro ácido no passo a é ácido clorídrico.
23. Processo da reivindicação 12, em que o segundo ácido no passo c é ácido acético.
24. Processo da reivindicação 12, em que a mistura no passo b é arrefecida para uma temperatura entre cerca de -15 e cerca de 15 °C.
25. Processo da reivindicação 24, em que a referida mistura é arrefecida para cerca de 0 °C.

26. Processo da reivindicação 12, em que a combinação no passo d é aquecida para refluxo durante entre cerca de 2 e cerca de 10 horas.
27. Processo da reivindicação 12, em que a base utilizada no passo e é NaHCO_3 .
28. Processo da reivindicação 12, em que o composto de estrutura I é recuperado por filtração e evaporação sob pressão reduzida.
29. Processo de preparação de um composto de estrutura I



compreendendo os passos de:

- combinar um derivado de valeramida com 2,6-lutidina e cloreto de oxalilo na presença de um solvente orgânico;
- arrefecer a combinação;
- manter a combinação entre 0,25 e 4 horas, em que se forma um intermediário de cloreto de imidoílo;

d) combinar também uma amina e um solvente orgânico com a combinação;

e) aquecer a combinação resultante a refluxo durante cerca de 0,1 a cerca de 1 hora;

f) depois disso, colocar em contacto a mistura com uma base, em que são obtidas duas fases;

g) separar as fases obtidas; e

h) recuperar o composto s de estrutura I.

30. Processo da reivindicação 29, em que o derivado de valeramida é seleccionado do grupo consistindo de ciclopentilvaleramida e 5-(4'-metilvaleramida-bifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole.

31. Processo da reivindicação 29, em que o solvente orgânico é o tolueno.

32. Processo da reivindicação 29, em que a combinação do passo b é arrefecida para uma temperatura entre cerca de -15 e cerca de 15 °C.

33. Processo da reivindicação 32, em que a combinação é arrefecida para cerca de 0 °C.

34. Processo da reivindicação 29, em que a amina é seleccionada do grupo consistindo de 5'-(4'-aminometilbifenil-2-il)-1-tritil-1H-tetrazole e éster etílico do ácido 1-aminociclopentanocarboxílico.

35. Processo para a preparação de irbesartano, compreendendo os passos de:

a) preparar o composto de estrutura I, de acordo com o processo da reivindicação 1; e

b) converter o produto do passo a) no irbesartano.

36. Processo para a preparação de irbesartano, compreendendo os passos de:

a) preparar o composto de estrutura I, de acordo com o processo da reivindicação 12, em que a reacção da primeira amina na presença do primeiro ácido e um solvente orgânico é efectuada durante um período de tempo entre 6 e 24 horas; e

b) converter o produto do passo a) no irbesartano.

37. Processo para a preparação de irbesartano, compreendendo os passos de:

a) preparar o composto de estrutura I, de acordo com o processo da reivindicação 29; e

b) converter o produto do passo a) no irbesartano.

38. Carboxilato de 1-(1'-etoxi)pentanaminilciclopentano.

39. 4'-pentanaminil-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenilo.

40. 2-butil-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifen-4-il]metil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona preparada através do método de qualquer uma das reivindicações 1 a 37.
41. Composição farmacêutica compreendendo, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável e irbesartano, em que o irbesartano é preparado via 2-butil-3-[2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifen-4-il]metil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona preparada através do método de qualquer uma das reivindicações 1 a 37.

Lisboa, 29 de Agosto de 2008