(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 312**

(51) Int. Cl.[7]: **C07D 403/10**
C07D 235/02
// (C07D 403/10
C07D 257:00
C07D 235:00)

(12) TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE PATENTE EUROPEA T1

(86) Número de solicitud europea: **04702955 .8**
(86) Fecha de presentación de la solicitud: **16.01.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1509517**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

(30) Prioridad: **16.01.2003 US 440997 P**

(43) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(46) Fecha de publicación de la traducción de las reivindicaciones: **01.10.2007**

(71) Solicitante/s:
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.
5 Basel Street, P.O. Box 3190
Petah Tiqva 49131, IL

(72) Inventor/es: **Nisnevich, Gennady;**
Rukhman, Igor;
Pertsikov, Boris;
Kaftanov, Julia y
Dolitzky, Ben-Zion

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

(54) Título: **Nueva síntesis de irbesartan.**

ES 2 281 312 T1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de 2-butil-3-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il metil]-1,3-diazospiro[4.4]non-1-ene-4-ona, que comprende la etapa de hacer reaccionar 2-butil-3-(4-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4] non-1-ene-4-ona con ácido 2-((1-tritil-1H-tetrazol-5-il))fenilbórico en un sistema disolvente que comprende un primer y un segundo disolventes en presencia de un catalizador.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador se selecciona de entre el grupo constituido por complejos de paladio y complejos de níquel.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el catalizador comprende una combinación de un complejo de paladio y una triarilfosfina.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el complejo de paladio es $Pd(OAc)_2$ y la triarilfosfina es trifenil fosfina.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en el que el primer disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por éteres, formales, hidrocarburos, tetralinas o mezclas de los mismos.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el primer disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por dimetoxietano (DME), dietoximetano (dieta formal), tetrahidrofurano, tolueno, m-xileno y o-xileno.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el primer disolvente es una mezcla de dimetoxietano y tetrahidrofurano.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la relación de dimetoxietano a tetrahidrofurano es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:5 en volumen.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la relación de dimetoxietano a tetrahidrofurano es de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 2:1 en volumen.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, en el que el segundo disolvente comprende agua y una base inorgánica.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base inorgánica es el carbonato potásico.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, en el que la reacción es aproximadamente a reflujo para un tiempo de reacción de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas.

13. Procedimiento de preparación de un compuesto de 3-(haloaril)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona que comprende la etapa siguiente:

combinar una sal de adición de ácido de 1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona con un compuesto de haloarilo en un sistema disolvente de dos fases que comprende un primer y segundo disolvente, en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la sal de adición de ácido de 1,3-diazoespiro[4,4]non-1-ene-4-ona es el hidrocloruro de 2-butil-1,3-diazoespiro[4.4]-1-ene-4-ona y el compuesto 3-(haloaril)-1,3-diazoespiro [4.4]non-1-ene-4-ona es 2-butil-3-(4'-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona.

15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la sal de adición de ácido de 1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona es una combinación con agua salina y una base.

16. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto de haloarilo es una combinación con tolueno y un un catalizador de transferencia de fase.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que el compuesto de haloarilo es bromuro de bromobencilo.

18. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que la base inorgánica es KOH.

19. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el catalizador de transferencia de base se selecciona de entre el grupo constituido por compuestos de amonio cuaternario y compuestos de fosfonio.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el catalizador de transferencia de fase es el bisulfato de tetrabutilamonio.

21. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la combinación es a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20ºC y aproximadamente 95ºC.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que la temperatura es de aproximadamente 90ºC.

23. 2-butil-3-(4'-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona preparado conforme al procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ó 22.

24. 2-butil-1,3-(4'-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona.

25. Procedimiento de preparación de un compuesto de 5-fenil-1-tritil-1H-tetrazol que comprende las etapas de hacer reaccionar 5-fenil-1H-tetrazol con clorotrifenilmetano en presencia de un disolvente y una base; y recuperar el compuesto de 5-fenil-1-tritil-1H-tetrazol.

26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que el disolvente es tetrahidrofurano y la base es trietilamina.

27. Procedimiento de preparación del ácido 2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)fenilbórico que comprende la etapa siguiente:

hacer reaccionar 5-fenil-1-tritil-1H-tetrazol con un borato, en presencia de un disolvente y una base.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el disolvente es tetrahidrofurano y la base es butil-litio.

29. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el reaccionante es a una temperatura no superior a aproximadamente -20ºC.

30. Procedimiento de preparación del ácido 2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)fenilbórico que comprende las etapas siguientes:

a) combinar 5-fenil-1H-tetrazol con clorotrifenilmetano en presencia de un disolvente y una primera base; catalizador de transferencia de fase;

b) combinar el producto de la etapa a con un borato, en presencia de un disolvente y una segunda base; y

c) recuperar el ácido 2-(5-tetrazoil)fenilbórico.

31. Procedimiento según la reivindicación 30, en el que el disolvente es el tetrahidrofurano.

32. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 30 ó 31, en el que la primera base es trietilamina y la segunda base es butil-litio.

33. Procedimiento para preparar irbesartán que comprende las etapas siguientes:

a) proporcionar una disolución de 2-butil-3-(2'-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-1,3-diazoespiro[4.4] non-1-ene-4-ona en un disolvente;

b) acidificar la disolución;

c) neutralizar la disolución y separar el alcohol tritílico, con lo que se obtiene una segunda disolución;

d) acidificar la segunda disolución;

e) enfriar la segunda disolución acidificada<, y

f) recuperar el irbesartán.

34. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que el disolvente en la etapa a es acetona.

35. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que la segunda disolución se enfría entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente (-4ºC).

36. Procedimiento para preparar irbesartán, que comprende las etapas siguientes:

a) combinar 5-fenil-1-tritil-1H-tetrazol con un borato, en presencia de un disolvente y de una base;

b) recuperar el ácido 2-(5-tetrazoil)fenilbórico; y

c) convertir el producto de la etapa b en irbesartán.

37. Procedimiento para preparar irbesartán, que comprende las etapas siguientes:

a) combinar 5-fenil-1-tritil-1H-tetrazol con 5-fenil-1H-tetrazol con clorotrifenilmetano en presencia de THF y de trietilamina;

b) combinar el producto de la etapa a con un borato, en presencia de THF y butil-litio;

c) recuperar el ácido 2-(5-tetrazoil)fenilbórico;

d) combinar la sal de adición de ácido de 2-butil-1,3-diazoespiro[4,4]non-1-ene-4-ona con un bromuro de bromobencilo en un sistema disolvente que comprende un primer y un segundo disolventes, en el que el primer disolvente es una mezcla de agua salina y KOH, y el segundo disolvente es tolueno en mezcla con un catalizador de transferencia de fases seleccionado de entre el grupo constituido por compuestos de amonio cuaternario y compuestos de fosfonio;

e) separar las dos fases obtenidas

f) recuperar 2-butil-3-(4'-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona;

g) hacer reaccionar el producto recuperado en la etapa c con el producto recuperado en la etapa f en un sistema disolvente de dos fases que comprende un primer y un segundo disolventes, en presencia de un catalizador, en el que el primer disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por éteres, formales, hidrocarburos, tetralinas o mezclas de los mismos y el segundo disolvente comprende agua y carbonato potásico, y en el que el catalizador se selecciona de entre el grupo constituido por un complejo de paladio y un complejo de níquel;

h) separar las dos fases obtenidas;

i) recuperar la 2-butil-3-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il metil]-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona;

j) disolver el producto de la etapa i en acetona;

k) acidificar la disolución;

l) neutralizar la disolución y separar el alcohol tritílico, con lo que se obtiene una segunda disolución;

m) acidificar la segunda disolución;

n) enfriar la segunda disolución acidificada; y

o) recuperar el irbesartán.

38. Procedimiento para preparar irbesartan que comprende las etapas siguientes: hacer reaccionar una sal de adición de ácido de 2-butil-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona con bromuro 4-bromobencil en un sistema disolvente de dos fases que presenta una primera fase orgánica y una segunda fase acuosa en presencia de una base inorgánica, obteniéndose 2-butil-3-(4'-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona, y convirtiendo el 2-butil-3-(4'-bromobencil)-1,3-diazoespiro[4.4]non-1-ene-4-ona en irbesartan haciéndolo reaccionar con ácido de 2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)fenilborónico y, posteriormente, diviendiendo el grupo tritil del anillo tetrazol.