



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 235**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03729459 .2**

96 Fecha de presentación : **15.01.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1470111**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación y purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol.**

30 Prioridad: **18.01.2002 DE 102 01 725**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2010

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

72 Inventor/es: **Belzer, Werner;**
Dach, Rolf;
Fachinger, Volker;
Heitzmann, Markus y
Schmidt, Hartmut

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 341 235 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

Procedimiento para la preparación y purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol.

5 La invención se refiere a un procedimiento empleable a escala industrial para la obtención y purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol.

Antecedentes de la invención

10 La obtención del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol mediante la reacción del ácido 2-propil-4-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico con el dihidrocloruro de N-metil-o-fenilen-diamina es ya conocida a partir del J. Med. Chem. (1993), 36 (25), 4040-51 y la solicitud de patente internacional WO 0063158.

15 El 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol tiene una gran importancia como producto intermedio en la síntesis a escala industrial de sustancias activas farmacéuticas, en particular de la sustancia activa farmacéutica Telmisartan (Drugs of the future 1997-22 (10), 1112-1116). De esto se desprende la exigencia de que el producto tenga un alto grado de pureza. El procedimiento de purificación conocido en la literatura arriba citada mediante el acetato de etilo y el éter dietílico es inapropiado como procedimiento a escala industrial, puesto que por ejemplo, el éter dietílico
20 a causa de su toxicidad, de su tendencia a formar peróxidos y al peligro de explosión de sus vapores, por ejemplo, mediante una descarga electrostática, representa un problema de seguridad, lo cual exige una manipulación difícil y costosa.

25 El objetivo de la presente invención es por lo tanto la obtención de un procedimiento aplicable a escala industrial para la purificación de la variante 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol mencionada en esta descripción de patente según el procedimiento de síntesis más arriba descrito.

Descripción detallada de la invención

30 Sorprendentemente, se descubrió que el 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol de alta pureza puede obtenerse por un procedimiento utilizable a gran escala, cuando los pasos esenciales de purificación se efectúan mediante el empleo de carbón.

35 La invención se refiere por lo tanto a un procedimiento utilizable a gran escala para la purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol obtenido por reacción del ácido 2-propil-4-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico o sus sales con la N-metil-o-fenilen-diamina o sus sales, en donde una vez terminada la reacción, la hidrólisis, y el ajuste del pH de la mezcla de reacción, se efectúa un tratamiento con carbón.

40 Según la invención, se prefiere un procedimiento en donde el ácido 2-propil-4-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico se hace reaccionar con N-metil-o-fenilen-diamina o sus sales, de preferencia en forma de una sal, de preferencia en forma del fosfato, una sal de cloro o bromo, con particular preferencia en forma de la sal de fosfato o la sal de cloro, con particular preferencia en forma de la sal de fosfato, en presencia de ácido metansulfónico y pentóxido de fósforo.

45 Además se prefiere también un procedimiento en donde la reacción se efectúa a una temperatura de 125 a 145°C.

Particularmente preferido es un procedimiento en donde el paso de purificación tiene lugar una vez terminada la reacción, la hidrólisis, y el ajuste del pH, mediante la adición de la mezcla de reacción, a carbón.

50 Además es particularmente preferido un procedimiento en donde el paso de purificación tiene lugar mediante carbón a una temperatura de 70 a 80°C.

De particular importancia es un procedimiento en donde el paso de purificación se efectúa a un valor del pH entre 0,7 y 1,2.

55 Además, es de particular importancia un procedimiento, en donde en un paso de purificación, la cantidad de carbón empleado es del 5 al 20 por ciento en peso del ácido 2-propil-4-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxílico empleado.

60 Particularmente preferido es un procedimiento en donde el paso de purificación después de la filtración o centrifugación de la mezcla de reacción se repite de una hasta tres veces.

Además es particularmente preferido un procedimiento en donde después de la purificación, mediante un tratamiento con carbón se efectúan una después de otra:

65 a) la adición de un disolvente orgánico

b) la adición de una base para el ajuste de un valor del pH de 5 a 6,

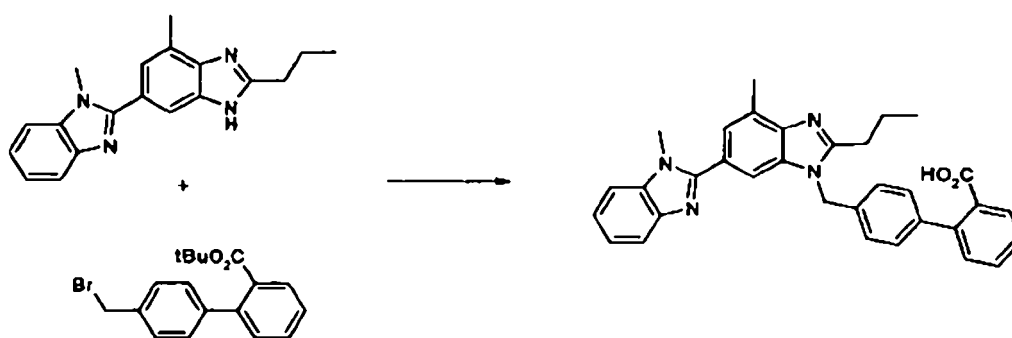
d) el aislamiento del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol de la fase orgánica mediante cristalización y subsiguiente filtración o centrifugación.

10

Es además particularmente preferido un procedimiento en donde en el paso d) tiene lugar la cristalización mediante la adición de agua.

15 El 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol se emplea particularmente para la obtención del Telmisartan. A este respecto, la obtención del Telmisartan se efectúa según el procedimiento descrito en Drugs of the future ("Fármacos del futuro"), 1997, 22 (10), 1112-1116, según el siguiente esquema de síntesis:

20



40

45

50

55

60

65

ES 2 341 235 T3

En un intervalo constante de temperaturas, la mezcla de reacción se mezcla para la purificación, con carbón, de preferencia carbón activo, de preferencia “carbón activo seco”, “carbón activo húmedo”, o “carbón activo granulado”, con particular preferencia “carbón activo seco” de la calidad SX2, SX ultra o bien L2S. El carbón activo, empleado de preferencia en el procedimiento según la invención, se obtiene por ejemplo de las firmas Norit, Atofina o Begerow. La cantidad de carbón empleada por paso de purificación es del 5 al 20 por ciento en peso, de preferencia del 6 al 15 por ciento en peso, con particular preferencia del 8 al 12 por ciento en peso, con particular preferencia aproximadamente el 10 por ciento en peso de la cantidad empleada de PMBC. La mezcla de reacción mezclada con carbón se agita por lo menos durante 5 minutos, de preferencia de 5 a 60 minutos, de preferencia de 8 a 50 minutos, con particular preferencia de 10 a 30 minutos, a una temperatura máxima de 90°C, de preferencia de 50 a 80°C, con particular preferencia de 70 a 75°C, y a continuación se filtra o centrifuga, de preferencia se filtra. El paso de purificación con la mezcla de reacción filtrada o centrifugada, puede repetirse de una a diez veces, de preferencia de una a cinco veces, con particular preferencia de una a tres veces, de preferencia dos veces.

A continuación, tiene lugar con agitación, la adición de un disolvente orgánico, de preferencia el n-butanol, terc.-butanol, 2-metil-propanol, n-propanol, iso-propanol, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno, de preferencia el n-butanol o el isopropanol, con particular preferencia el isopropanol, a la mezcla de reacción. La cantidad de disolvente se determina mediante la cantidad empleada antes del procedimiento en el PMBC, y debe ser de 1:1 a 20:1, de preferencia de 1:1 a 10:1, con particular preferencia de 1:1 a 5:1, de preferencia 3:1.

Una vez terminada la adición de disolvente, se dosifica a una temperatura máxima de 100°C, de preferencia de 50 a 90°C, con particular preferencia de 70 a 80°C, con particular preferencia aproximadamente 75°C, una base, de preferencia el hidróxido de sodio, carbonato de sodio, una amina, como por ejemplo amoníaco, piridina o trietilamina, con particular preferencia el hidróxido de sodio o amoníaco, con particular preferencia hidróxido de sodio, para el ajuste de un valor del pH de 4 a 8, de preferencia de 5 a 7, con particular preferencia aproximadamente de 5 a 6. La mezcla se agita todavía por lo menos durante 5 minutos, de preferencia de 10 a 30 minutos, a un margen de temperatura constante. Una vez terminada la separación de fases, se separa la fase acuosa y se tira.

Para la cristalización del producto se dosifica la fase orgánica a temperatura ambiente o temperatura elevada, de preferencia a reflujo, acetona, acetato de etilo o agua, de preferencia acetona o agua, con particular preferencia, agua. La cantidad de agua empleada corresponde del 50 al 200 por ciento en volumen, de preferencia del 70 al 150 por ciento en volumen, de preferencia volumen por ciento, con particular preferencia del 80 al 130 por ciento en volumen, con particular preferencia 120 por ciento en volumen del disolvente orgánico empleado.

Una vez terminada la adición de agua, se enfría la mezcla a una temperatura de máximo 40, de preferencia de 5 a 30°C, con particular preferencia de 10 a 20°C, con particular preferencia a 15°C.

Para el aislamiento del producto, la mezcla puede filtrarse o centrifugarse. El producto así obtenido puede tratarse con una solución de lavado que contiene agua y uno o varios disolventes orgánicos escogidos del grupo de la acetona, n-butanol, terc-butanol, ciclohexano, diclorometano, acetato de etilo, isopropanol, metanol, 2-metil-propanol, n-propanol, tetrahidrofurano, tolueno o xileno, de preferencia acetona, isopropanol o acetato de etilo, con particular preferencia, isopropanol. Por regla general la solución de lavado comprende una relación en volumen de disolvente orgánico/agua, de 1:0 a 1:10, de preferencia de 1:1 a 1:8, con particular preferencia de 1:1,5 a 1:6, con particular preferencia, 1:2. A continuación, se lava el producto finalmente con agua y se seca a un máximo de 110°C, de preferencia a un máximo de 100°C, con particular preferencia de 75 a 90°C, de preferencia al vacío.

Variante B

A diferencia de la variante A, la solución de reacción fuertemente ácida puede a un valor del pH aproximadamente de 0,2 a 1,8, de preferencia de 0,5 a 1,5, con particular preferencia de 0,7 a 1,2, con particular preferencia 0,9, en lugar de añadir carbón a la solución de reacción o la solución de reacción al carbón, puede filtrarse a través de fibras o cartuchos rellenos de carbón. La purificación del filtrado, por extracción con un disolvente orgánico así como la posterior manipulación puede efectuarse como se ha descrito en la variante A.

Variante C

A diferencia de la variante A, alternativamente al tratamiento con carbón de la solución de reacción, ácida hasta fuertemente ácida, puede tratarse la solución orgánica del producto con carbón, por ejemplo añadirse carbón, añadir a carbón o filtrar mediante carbón, así como realizar la posterior manipulación como se ha descrito en la variante A.

Variante D

A diferencia de la variante A, B ó C, puede efectuarse la extracción con una gran cantidad de disolvente orgánico, también a temperatura más baja, y reducir de nuevo ésta, antes de la precipitación.

Variante E

Otra posibilidad de obtener el 1,7'-dimetil-2'-propil-bis-1H-benzimidazol como producto puro, consiste en la directa precipitación del producto de reacción después de acabada la reacción y la hidrólisis mediante la suficiente

ES 2 341 235 T3

adición de una base, de preferencia hidróxido de sodio, carbonato de sodio o una amina, como por ejemplo amoníaco, piridina o trietilamina, con particular preferencia el hidróxido de sodio o el amoníaco, con particular preferencia el hidróxido de sodio o amoníaco o adición de la solución de reacción a una solución de la base. Después de la subsiguiente filtración se disuelve el producto crudo que puede ser secado, en un ácido orgánico o un disolvente orgánico o una mezcla escogida del grupo formado por ácido metansulfónico, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo, metanol o tolueno, de preferencia ácido metansulfónico o isopropanol, y el paso de purificación con carbón con la subsiguiente posterior manipulación puede efectuarse como se ha descrito en la variante A. En caso de utilizar el ácido metansulfónico, la precipitación puede efectuarse también mediante la adición de una solución de sosa cáustica alcohólica, por ejemplo metanólica, o efectuar la incorporación de la solución del producto a una solución de sosa cáustica alcohólica, por ejemplo metanólica. En el caso de esta variante, puede añadirse ácido ascórbico o BHT (2,6-di-terc-butil-4-metoxifenol), de preferencia, ácido ascórbico.

Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración de la obtención y purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol. Constituyen solamente una posible forma de proceder.

Ejemplo 1 (variante A)

Obtención y purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol

70 kg de pentóxido de fósforo se disuelven (a 115-145°C) en 300 kg de ácido metansulfónico. A esta solución se añaden a 125-145°C, 100 kg de ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (PMBC), y se incorporan 90 kg de N- metil-o-fenilen-diamina (NMPD). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a esta temperatura y a continuación se enfría a aproximadamente 80°C. La mezcla se inertiza con 350 litros de agua. Mediante la adición de aproximadamente 180 kg de sosa cáustica o 50% se ajusta un valor del pH de aproximadamente 1. La solución de reacción fuertemente ácida se mezcla con aproximadamente 10 kg de carbón activo y se agita por lo menos durante 5 minutos a 70-80°C. A continuación se separa el carbón por filtración, y se lava con agua. La eliminación del carbón de la solución se repite hasta 3 veces. Al filtrado se añaden con agitación aproximadamente 400 litros de isopropanol y mediante la adición de aproximadamente 190 kg de sosa cáustica al 50% se ajusta un valor del pH de aproximadamente 5 a 6. En la subsiguiente separación de fases se separa la fase acuosa inferior y se tira. Para la precipitación del producto se dosifican a reflujo a la fase orgánica aproximadamente 420 litros de agua. La muestra se enfría a aproximadamente 20°C. El producto precipitado se separa por centrifugación y se lava con aproximadamente 280 litros de una mezcla 2:1 de agua e isopropanol y a continuación con aproximadamente 70 litros de agua. El producto aislado se seca por lo menos durante 5 horas a un máximo de 90°C al vacío. Se obtiene una pureza por análisis HPLC de por lo menos el 99,5 por ciento de la superficie. El rendimiento es aproximadamente del 85% referido al PMBC empleado.

Ejemplo de referencia 2 (variante E)

Obtención y purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol

Se disuelven 70 kg de pentóxido de fósforo a 115-145°C en 300 kg de ácido metansulfónico. A esta solución se añaden a 125-145°C, 100 kg de ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico (PMBC), y 90 kg de N-metil-o-fenilen-diamina (NMPD). La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a esta temperatura y a continuación se enfría a aproximadamente 80°C. La mezcla se inertiza con aproximadamente 540 litros de agua. Para la precipitación del producto se ajusta el valor del pH a 50-60°C con aproximadamente 370 kg de sosa cáustica al 50%, de 5 a 6. El producto precipitado se centrifuga y se lava con 780-1040 litros de agua y se seca a un máximo de 90°C al vacío. El rendimiento es del 80-100% referido al PMBC empleado.

150 kg de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol, y 3 kg de ácido ascórbico (opcional) se suspenden en 285 litros de agua y se mezclan con 94 kg de ácido metansulfónico. A la solución fuertemente ácida se añaden aproximadamente 10 kg de carbón activo y la suspensión se agita por lo menos durante 5 minutos de 50 a 60°C. A continuación se separa el carbón por filtración y se lava con agua. La separación del carbón de la solución se repite hasta 6 veces. Para la precipitación del producto se añade el filtrado a 60-80°C con agitación, a una solución de aproximadamente 88 kg de sosa cáustica al 45% y 150 litros de metanol. Alternativamente se puede también añadir la sosa cáustica metanólica al filtrado. A continuación se enfría a 10-25°C y se ajusta con sosa cáustica a un pH de aproximadamente 9 a 12. A continuación se centrifuga el producto y se lava con aproximadamente 700 litros de agua. El producto aislado se seca a un máximo de 90°C al vacío. Se obtiene una pureza por análisis HPLC de aproximadamente el 99,0 por ciento de la superficie. El rendimiento es aproximadamente del 85% referido al 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol empleado.

Ejemplo de referencia 3 (variante C)

Purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol

150 kg de 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol se disuelven a 70-80°C en 750 litros de isopropanol, y se mezclan con 7 kg de carbón. Después por lo menos de 5 minutos de agitación se elimina el carbón y se lava con

ES 2 341 235 T3

aproximadamente 70 litros de isopropanol y aproximadamente 145 litros de agua. La separación del carbón se repite hasta 3 veces. Para la precipitación del producto se dosifican a reflujo a la fase orgánica aproximadamente 420 litros de agua. La mezcla se enfría aproximadamente a 20°C. El producto precipitado se separa por centrifugación y se lava con aproximadamente 400 litros de una mezcla 2:1 de agua e isopropanol y a continuación con aproximadamente 70 litros de agua. El producto aislado se seca durante por lo menos 5 horas a un máximo de 90°C al vacío. Se obtiene una pureza por análisis HPLC de por lo menos el 99,5 por ciento de la superficie. El rendimiento es del 85-95% referido al 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol empleado.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la purificación del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol obtenido por reacción del ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico o sus sales con la N-metil-o-fenilen-diamina o sus sales, **caracterizado** porque, una vez concluida la reacción, la hidrólisis y el ajuste del pH, la mezcla de reacción se trata con carbón.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque, el ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico reacciona con la N-metil-o-fenilen-diamina o sus sales en presencia de ácido metansulfónico y pentóxido de fósforo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque, la reacción tiene lugar a una temperatura de 125 a 145°C.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque, una vez terminada la reacción, la hidrólisis, y el ajuste del pH, se añade la mezcla de reacción al carbón, o se añade el carbón a la mezcla de reacción.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque, el tratamiento con carbón se efectúa a una temperatura de 70 a 80°C.

6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, **caracterizado** porque, el tratamiento con carbón se efectúa a un valor del pH de 0,7 a 1,2.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque, la cantidad de carbón empleada es del 5 al 20 por ciento en peso del ácido 2-propil-4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado** porque, el paso de purificación después de la filtración o centrifugación de la mezcla de reacción se repite de una a tres veces.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizado** porque, después de la purificación mediante tratamiento con carbón, se efectúan una después de otra:

a) la adición de un disolvente orgánico,

b) la adición de una base para el ajuste del valor del pH entre 5 y 6,

c) la separación de la fase acuosa,

d) el aislamiento del 1,7'-dimetil-2'-propil-2,5'-bi-1H-benzimidazol de la fase orgánica mediante cristalización y subsiguiente filtración o centrifugación.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque, en el paso a) se emplea el isopropanol como disolvente orgánico.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9-10, **caracterizado** porque, en el paso b) tiene lugar la adición de una base a una temperatura entre 70 y 80°C.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado** porque, en el paso d), tiene lugar la cristalización mediante la adición de agua.