



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 571**

51 Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05850162 .8**
96 Fecha de presentación : **15.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838699**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de candesartán.**

30 Prioridad: **16.12.2004 DE 10 2004 060 699**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2010

73 Titular/es: **Ratiopharm GmbH**
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

72 Inventor/es: **Wang, Yaping;**
Li, Yonggang;
Li, Yulin;
Zheng, Guojun;
Li, Yi y
Köcher, Stefan

74 Agente: **López Bravo, Joaquín Ramón**

ES 2 344 571 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 de candesartán.

5 La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de candesartán o una forma protegida de candesartán, una sal de candesartán o un éster de candesartán.

10 El principio activo candesartán es un antagonista de la angiotensina II que inhibe el receptor de angiotensina II de tipo 1 y fue autorizado para el tratamiento de la hipertensión esencial. El candesartán muestra una buena tolerancia y puede aplicarse por vía peroral en forma de candesartán cilexetilo.

15 El compuesto candesartán (nombre químico ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]-metil]-1*H*-bencimidazol-7-carboxílico) y su síntesis se describieron por primera vez en el documento EP 0 459 136. El candesartán se comercializa normalmente no como ácido carboxílico libre, sino como el éster 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]-etilico, también llamado candesartán cilexetilo. Según el documento EP 0 459 136, en la preparación de candesartán se parte de derivados de bifenilo ya previamente formados.

20 Según la exposición del documento EP 0 881 212, en la síntesis de candesartán también se parte de derivados de bifenilo ya previamente formados.

25 El documento CN 1 510 031 A describe un acoplamiento C-G en el que el éster 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilico de ácido 2-etoxi-1-(*p*-halofenil)-metil-1*H*-bencimidazol-7-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2-halofenil)-2-(1*H*)-tetrazol mediante reacción de Grignard para dar candesartán cilexetilo. A este respecto se utiliza un catalizador de níquel, Cl₂Ni(PPh₃)₂.

30 El documento WO 2004/065383 se refiere a un procedimiento para la preparación de irbesartán. Para esto se dan a conocer productos intermedios y condiciones de reacción especiales.

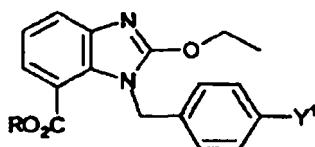
35 El documento WO 93/10106 se refiere a la preparación de determinados compuestos, entre ellos también compuestos con una estructura de bifenilo. No obstante, en el documento no se encuentra ninguna indicación sobre candesartán.

40 Larsen y col., J. Org. Chem., 59 (1994) 6391-6394 se refiere a una síntesis de losartán. El losartán se diferencia estructuralmente del candesartán y la cita no contiene ninguna indicación de que la síntesis allí descrita pudiera aplicarse para candesartán.

45 Es objetivo de la invención poner a disposición nuevos procedimientos para proporcionar candesartán en forma del ácido carboxílico libre, de una sal, de un éster o de una forma protegida de candesartán. A este respecto deberá renunciarse a ser posible al uso de compuestos tóxicos, alergénicos, carcinógenos y/o teratógenos.

50 El presente objetivo se alcanza mediante un procedimiento para la preparación de candesartán, una forma protegida de candesartán, una sal de candesartán o un éster de candesartán, especialmente candesartán cilexetilo, que comprende las siguientes etapas:

(a) Proporcionar y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)



(I).

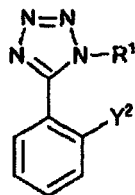
55 en la que

- 60 - R es hidrógeno, un resto alquilo o arilo sin sustituir o sustituido, (ciclohexiloxycarboniloxi)etilo, preferiblemente es metilo,
- Y¹ es un grupo que puede participar en una reacción de acoplamiento con formación de un enlace C-C, en la que además participa un grupo Y²,

65

ES 2 344 571 T3

con un compuesto de fórmula (II) que presenta el grupo Y²



(II).

en la que R¹ es un grupo protector de tetrazolilo o hidrógeno,

con formación de una forma protegida de candesartán o candesartán cilexetilo u otro éster de candesartán, definiéndose Y¹ y Y² como en la reivindicación 1 y dado el caso

(b) Convertir en candesartán, candesartán cilexetilo o en una sal fisiológicamente aceptable.

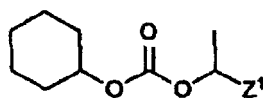
Ventajosamente es un procedimiento según la invención en el que en la fórmula (I) el resto R es un resto alquilo C₁ a C₄, especialmente un resto metilo.

Si en la fórmula (I) R es un resto alquilo C₁ a C₄, especialmente un resto metilo, entonces está presente un compuesto comparativamente poco funcionalizado en comparación con un compuesto con R = (ciclohexiloxycarbonilo) etilo que es insensible a las condiciones de reacción respectivas. Debido entonces a la funcionalización comparativamente baja, el producto de partida también es además menos adecuado para reducir la actividad de los reactivos y/o catalizadores usados en la reacción. Una restricción tal podría producirse, por ejemplo, mediante complejación de metales o compuestos que contienen metal utilizados en la reacción mediante los pares de electrones libres de los átomos de oxígeno de un resto (ciclohexiloxycarbonilo) etilo. De esta manera puede reducirse el número o la cantidad de productos secundarios y aumentarse el rendimiento.

En caso de que en la fórmula (I) R no sea hidrógeno, la etapa (b) del procedimiento según la invención comprende la hidrólisis del éster resultante de la etapa (a), preferiblemente mediante tratamiento con NaOH en EtOH.

Sin embargo, también es posible la utilización de otros agentes para la hidrólisis del éster. El experto sabrá seleccionar aquellos agentes.

La etapa (b) puede comprender además según la invención la reacción de candesartán con un compuesto de fórmula (IV)



(IV).

en la que Z¹ es un grupo saliente, con formación de candesartán cilexetilo, preferiblemente en presencia de NaI y K₂CO₃.

En el procedimiento según la invención, R¹ puede seleccionarse de hidrógeno, *tert*-butilo y trifenilmetilo. Se prefiere R¹ trifenilmetilo.

En caso de que en la fórmula (I) R sea metilo se forma éster metílico de candesartán que puede convertirse mediante reacción con NaOH en EtOH en candesartán, o una sal de candesartán, que de nuevo puede convertirse en candesartán cilexetilo.

En una forma de realización preferida, la reacción del compuesto de fórmula general (I) con el compuesto de fórmula general (II) se realiza en una relación molar de 0,2 : 1 a 2 : 1, con especial preferencia de 0,3 : 1 a 0,8 : 1.

En el procedimiento según la invención, la reacción de los restos Y¹ y Y² conduce a un llamado acoplamiento C-C.

En el procedimiento según la invención puede o pueden utilizarse uno o varios catalizadores que comprenden preferiblemente uno o varios metales de transición, especialmente manganeso, cromo, hierro, cobalto, níquel o paladio. Estos catalizadores catalizan especialmente la reacción de acoplamiento C-C.

ES 2 344 571 T3

La utilización de catalizadores de este tipo hace posible una realización especialmente económica del procedimiento. El catalizador se usa normalmente en una cantidad del 0,001% en moles al 20% en moles, preferiblemente del 0,01 al 15 y especialmente del 0,1 al 10% en moles, referido a la cantidad molar de compuesto según la fórmula (I).

5 El o los catalizadores puede o pueden elegirse de MnCl_2 , CrCl_3 , FeCl_2 , $\text{Fe}(\text{acac})_3$, FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$, $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$, $\text{CoCl}_2(\text{dpph})$, $\text{Co}(\text{acac})_2$, $\text{CoCl}_2(\text{dppb})$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

Se prefiere especialmente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

10 En una forma de realización preferida, los catalizadores usados pueden utilizarse junto con un activador. Este activador convierte los átomos metálicos de los catalizadores en el estado de oxidación cero.

Ejemplos de activadores de este tipo son cinc (preferiblemente en forma de polvo de cinc), borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio o compuestos orgánicos de aluminio, magnesio o litio (preferiblemente butil-litio o DIBAH).

Normalmente, la relación cuantitativa de activador respecto a catalizador se encuentra a 25 : 1 a 1 : 1, preferiblemente de 18 : 1 a 2 : 1.

20 En otra forma de realización preferida, los catalizadores usados pueden utilizarse junto con un estabilizador. Este estabilizador estabiliza los átomos metálicos de los catalizadores en el estado de oxidación cero.

Ejemplos de estabilizadores de este tipo son bases de Lewis, preferiblemente fosfanos, con especial preferencia triarilfosfanos y trialquilfosfanos, especialmente trifenilfosfano.

25 Normalmente, la relación cuantitativa de estabilizador respecto a catalizador se encuentra a 10 : 1 a 1 : 1, preferiblemente de 5 : 1 a 1,5 : 1.

Especialmente se prefiere utilizar conjuntamente catalizador, activador y estabilizador.

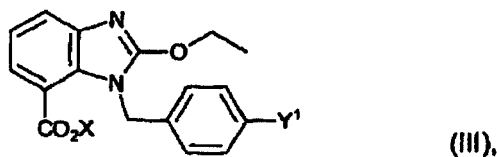
30 El uso de catalizadores de este tipo en las reacciones de acoplamiento C-C que contienen hierro, manganeso, cromo o cobalto es especialmente ventajoso ya que los metales contenidos en ellos son comparativamente favorables.

35 En una forma de realización alternativa, el catalizador o los catalizadores pueden seleccionarse del grupo de los catalizadores libres de fosfano que preferiblemente contienen hierro. De esta manera se evitan desventajas que van asociadas a la utilización de catalizadores que contienen fosfano, concretamente especialmente su toxicidad, su tendencia a unirse con oxígeno del aire y el riesgo de autoinflamación asociado a ella.

40 En el procedimiento según la invención pueden utilizarse además uno o varios de los siguientes disolventes: THF (tetrahidrofurano), THF/NMP (N-metilpirrolidona), Et_2O (éter dietílico), DME (dimetoxietano), benceno y tolueno. Se prefiere especialmente THF. Los disolventes pueden utilizarse dado el caso en mezcla con agua.

Un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (I) anteriormente definida comprende las siguientes etapas:

45 Proporcionar y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

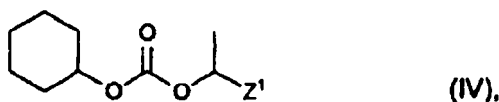


55 en la que

- Y^1 tiene el mismo significado que antes;

60 - X es un grupo que puede participar en una reacción con formación de un enlace O-C en la que además participa un grupo Z^1 ,

con un compuesto de fórmula (IV)



ES 2 344 571 T3

en la que Z^1 es un grupo saliente,

con formación de un compuesto de fórmula (I).

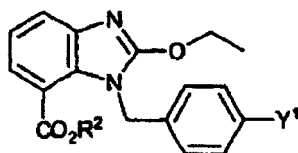
5 X puede ser un metal alcalino o preferiblemente hidrógeno y/o Z^1 puede representar un halógeno, preferiblemente yodo.

Un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (III) anteriormente definida comprende la siguiente etapa:

10

Proporcionar y desproteger un compuesto de fórmula (V)

15



20

(V),

en la que

25 - Y^1 tiene el mismo significado que antes, y

- R^2 es un grupo intercambiable por X con formación de un compuesto de fórmula (III), en el que X tiene el mismo significado que antes en relación con la fórmula (III).

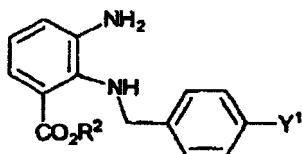
30 R^2 puede seleccionarse de uno de los siguientes grupos funcionales: alquilo C_1 - C_6 inferior sustituido o sin sustituir, bencilo o arilo, preferiblemente etilo (CH_2CH_3) y todavía más preferido metilo (CH_3).

Un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (V) anteriormente definida comprende la siguiente etapa:

35

Proporcionar y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

40



45

(VI),

en la que Y^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes,

con un reactivo carbonilante o preferiblemente $C(OEt)_4$, con formación de un compuesto de fórmula (V).

50

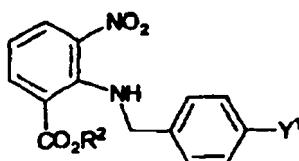
En un procedimiento tal, en la reacción puede usarse además Ac_2O .

Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) como se define anteriormente comprende la siguiente etapa:

55

Proporcionar un compuesto de fórmula (VII)

60



65

(VII),

en la que Y^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, y

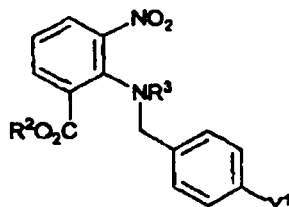
ES 2 344 571 T3

Convertir el grupo nitro presente en él en un grupo amina.

El convertir el grupo nitro en amina puede realizarse con ayuda de metales no nobles, hidrogenación catalítica, de forma electrolítica o preferiblemente con ayuda de SnCl_2 .

Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) como se define anteriormente presenta la siguiente etapa:

Proporcionar y desproteger un compuesto de fórmula (VIII)



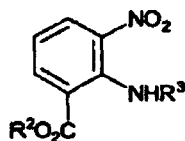
(VIII),

en la que Y^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes y en la que R^3 es un grupo protector intercambiable por H, con formación de un compuesto de fórmula (VII) como se define anteriormente.

R^3 puede ser un grupo carboxi-alquilo, preferiblemente un grupo carboxi-*tert*-butilo ($-\text{COOC}-(\text{CH}_3)_3$).

Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII) como se define anteriormente presenta la siguiente etapa:

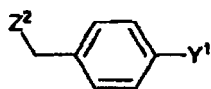
Proporcionar y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



(IX),

en la que R^2 y R^3 tienen el mismo significado que antes,

con un compuesto de fórmula (X)



(X),

en la que

- Y^1 tiene el mismo significado que antes, y
- Z^2 es un grupo saliente,

con formación de un compuesto de fórmula (VIII).

Z^2 puede seleccionarse de uno de los siguientes grupos funcionales: Cl, I y preferiblemente Br.

La reacción de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) puede realizarse en presencia de compuestos básicos, preferiblemente carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, especialmente Na_2CO_3 o K_2CO_3 .

Ejemplos de realización

Los siguientes ejemplos de realización tienen como objeto la síntesis de compuestos (e), (g), (h), (i) y (j). Los compuestos respectivos de fórmulas (e), (g), (h), (i) y (j) se corresponden respectivamente con productos intermedios con las fórmulas (VIII), (VI), (V), (I) y (III) con $Y^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{metilo}$, $R^3 = \text{CO}_2t\text{-Bu}$, $X = \text{H}$, $R = \{[(\text{ciclohexiloxi})\text{carbonil}]\text{oxi}\}$ etilo.

ES 2 344 571 T3

El compuesto objeto candesartán o candesartán cilexetilo puede sintetizarse a partir de los compuestos intermedios respectivos como puede ser fácilmente apreciado por el experto mediante los ejemplos de realización.

Condiciones generales de reacción

5

Todos los disolventes secos (CH_2Cl_2 , THF, Et_2O , benceno, tolueno, DMF, MeCN) se secaron según procedimientos estándar, es decir, mediante eliminación de agua y oxígeno y destilación antes de uso. Las reacciones descritas a continuación, siempre y cuando fuera necesario, se realizaron bajo atmósfera de gas inerte (N_2 o Ar) y se siguieron mediante cromatografía en capa fina (*Thin Layer Chromatography*, CCF). En las extracciones puede usarse éter dietílico, acetato de etilo o cloroformo. Los extractos se secaron de forma habitual, por ejemplo, con ayuda de MgSO_4 o Na_2SO_4 anhidro, mientras que no se especifique otra cosa. Los productos de reacción se purificaron, en caso de que fuera necesario, mediante cromatografía en columna usando, por ejemplo, éter de petróleo (60-90°C), acetato de etilo o éter de petróleo (30-60°C) / acetato de etilo como eluyentes. Cuando se usaron placas del tipo GF₂₅₄ para la CCF, como agente de detección se usó yodo o una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico. El gel de sílice para la cromatografía (granulometría de 200-300) y CCF (GF₂₅₄) fue preparado por *Qingdao Sea Chemical Factory* y *Yantai Chemical Factory*. Todos los disolventes y reactivos eran de pureza analítica o química.

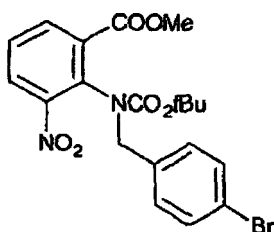
15

La determinación del punto de fusión se realiza mediante un XT₄-100x *micro-melting point tester*. El registro de espectros de infrarrojos se realizó mediante pastillas de KBr o películas de PE en espectrómetros de FT-IR Nicolet AVATAR 360 y de FT-IR Nicolet NEXUS 670. Las mediciones de RMN se realizaron en espectrómetros de RMN de las empresas Varian (Mercury-300) y Bruker (AM-400) con SiMe_4 como patrón interno en CDCl_3 , en tanto que no se indique otra cosa. Los EM-LR se determinaron con un espectrómetro de masas HP-5988 usando EI a 70eV, mientras que no se especifique otra cosa. Los EM-HR se midieron con un espectrómetro de masas de FT-ICR Bruker Daltonics APEX II 47e.

25

1. Síntesis de

30



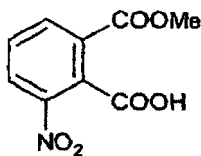
35

(e)

40

- a) Se disolvió ácido 3-nitroftálico (35 g) en 215 ml de metanol que contenía 20 ml de H_2SO_4 concentrado en un matraz redondo de 500 ml. Después de hervir 24 h a reflujo, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El valor de pH del residuo se ajustó a pH 11-12 mediante una disolución saturada acuosa de K_2CO_3 . A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el valor de pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 - 3 con ácido clorhídrico concentrado. El residuo se extrajo (2 x 1.000 ml de CH_2Cl_2). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con agua y una disolución acuosa de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El sólido amarillo obtenido puede usarse directamente más adelante sin purificación posterior; el producto tiene la fórmula

45



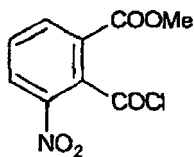
50

(a);

55

- b) Se disolvieron 30 g del compuesto (a) de la etapa a) y 16 ml de SOCl_2 en 200 ml de benceno seco en un matraz redondo de 500 ml. La mezcla se hirvió 3 h a reflujo y a continuación se concentró, formándose un polvo blanco; el producto tiene la fórmula

60



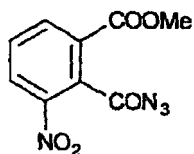
65

(b);

- c) Se disolvieron 30 g del compuesto (b) de la etapa b) en 120 ml de acetona en un matraz redondo de 500 ml. Lentamente se añadió gota a gota una disolución acuosa de 120 ml de NaN_3 (184 mmoles, 12 g) a la mezcla

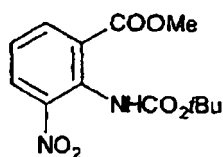
ES 2 344 571 T3

de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agitó una hora. La mezcla se filtró, se lavó con agua con hielo y se secó a vacío. El producto obtenido tiene la fórmula



(c);

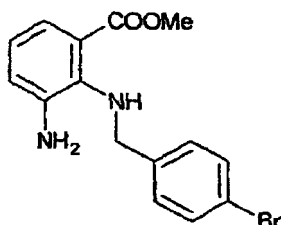
- d) Se calentaron lentamente 28 g del compuesto (c) de la etapa c) y 112 ml de *tert*-butanol en un matraz redondo de 250 ml y se hirvió 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (EP : AcOEt, 16 : 1 a 4 : 1). El producto bruto así obtenido puede recrystalizarse en metanol en cristales amarillos y tiene la fórmula



(d);

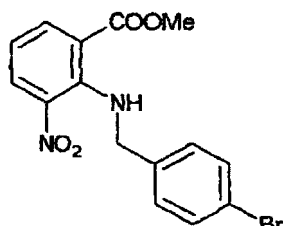
- e) Se disolvieron 10,8 g del compuesto (d) de la etapa d) (36 mmoles) y bromuro de 4-bromobencilo (40 mmoles, 10,0 g) en CH₃CN (200 ml) en un matraz redondo de 500 ml. Se añadió polvo de K₂CO₃ (36 mmoles, 5,0 g). La mezcla de reacción se hirvió 10 h a reflujo, se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos se lavaron con agua y una disolución acuosa de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a vacío y se recrystalizaron en AcOEt/EP, lo que dio el compuesto objetivo (e) (15,4 g, punto de fusión 107-108°C) como cristales incoloros. El rendimiento ascendió al 92%. Datos analíticos del compuesto objetivo (e): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,30 (9H, s, t-Bu), 3,67 (3H, s, OMe), 4,57 (2H, dd, J=14,7 Hz, CH₂), 7,01 (2H, d, J=8,1 Hz, ArH), 7,32 (2H, d, J=8,1 Hz, ArH), 7,46 (1H, t, J=8,1 Hz, ArH), 7,89 (1H, d, J=8,1 Hz, ArH), 8,00 (1H, d, J=8,1 Hz, ArH), RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 27,8, 52,7, 53,1, 81,2, 121,9, 127,8, 128,1, 128,3, 131,0, 131,3, 131,6, 132,2, 134,8, 134,9, 135,3, 148,6, 153,5, 164,7; EM (EI) m/z (%): 464 (M⁺, 0,1), 365 (9), 348 (10), 316 (3), 302 (3), 235 (4), 185 (27), 169 (31), 57 (100). IR (película, cm⁻¹) λ_{max} = 3087, 2978, 2952, 1711, 1601, 1536, 1484, 1453, 1384, 1367, 1293, 1164, 1128, 1014, 984, 864, 766, 704.

2. Síntesis de



(g)

- a) El compuesto (e) del ejemplo 1 (3,2 mmoles, 15,4 g) se disolvió en una mezcla de CF₃COOH (32 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) en un matraz redondo de 100 ml y se agitó una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. A continuación se añadió metanol (30 ml) y el valor de pH se ajustó a aproximadamente pH 10 con una disolución acuosa concentrada de NaHCO₃. El precipitado amarillo se separó por filtración y se recrystalizó en etanol, lo que dio el compuesto de fórmula



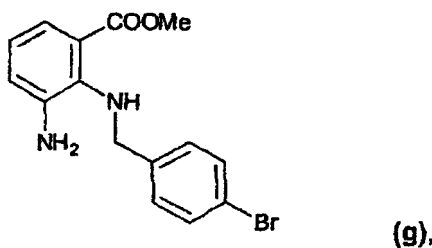
(f)

(9,45 g, punto de fusión 111 - 112°C) en forma de cristales aciculares amarillos. El rendimiento ascendió al 84%. Datos analíticos de (f): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,87 (3H, s, OMe), 4,09 (2H, d, J=5,1 Hz, CH₂), 6,71 (1H, t, J=7,5 Hz, ArH), 7,16 (2H, d, J=8,4 Hz, ArH), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz, ArH), 7,96 (1H, d, J=7,5 Hz,

ES 2 344 571 T3

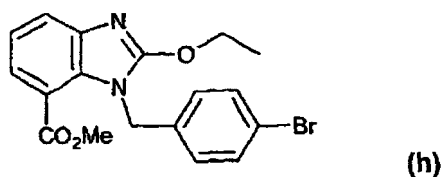
ArH), 8,10 (1H, d, J=7,5 Hz, ArH), 8,77 (1H, a, ArH); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 50,2, 52,4, 115,0, 116,6, 121,8, 129,6, 131,6, 131,9, 136,6, 136,9, 137,4, 145,1, 167,7; EM (EI) m/z (%): 364 (M⁺, 2), 346 (16), 302 (15), 235 (13), 207 (8), 183 (100), 169 (80), 89 (64). IR (película, cm⁻¹) λ_{máx} = 3306, 3094, 3011, 2953, 1937, 1715, 1692, 1601, 1575, 1527, 1486, 1441, 1402, 1339, 1260, 1198, 1116, 1073, 1010, 971, 893, 833, 808, 766, 734, 717, 670, 644, 589;

b) El compuesto (f) de la etapa a) (7,4 g, 20 mmoles) y etanol seco (40 ml) se dispusieron en un matraz redondo de 100 ml. Se añadieron en partes SnCl₂·2H₂O (102 mmoles, 23,0 g). La mezcla de reacción se calentó 2 h hasta 80°C y se eliminó el etanol. El residuo se disolvió en acetato de etilo (60 ml) y el valor de pH se ajustó a pH 11-12 con NaOH 4 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y una disolución acuosa de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto obtenido



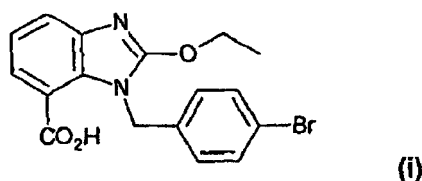
puede usarse directamente más adelante sin purificación posterior. Datos analíticos de (g): RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) δ 3,72 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,08 (1H, m), 7,31 (2H, d a, J=8,1 Hz), 7,44-7,51 (4H, m), 8,69 (3H, s a); RMN ¹³C (DMSO, 75 Hz) δ 51,1, 53,2, 121,9, 123,0, 124,4, 126,4, 127,2, 131,8, 131,9, 132,0, 132,1, 132,2, 136,2, 167,8; EM (ESI) [M+H]⁺ 335,0088 (calculado 335,0089).

3. Síntesis de



Se mezclaron el compuesto (g) (31 mmoles) del ejemplo 2, C(OEt)₄ (46,5 mmoles, 9,8 ml) y ácido acético (31 mmoles, 1,8 ml) en un matraz redondo de 50 ml y se agitó 6 h a 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, el valor de pH se ajustó a pH 10 con una disolución saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo, lo que dio el compuesto objetivo (h) (7,9 g, punto de fusión 122 -123°C). Calculado a partir de la cantidad utilizada de compuesto de partida (f) (véase anteriormente, ejemplo 2), el rendimiento ascendió al 65%. Datos analíticos de (h): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,45 (3H, t, J=7,2 Hz, Me), 3,74 (3H, s, OMe), 4,63 (2H, q, J=7,2 Hz, CH₂), 5,56 (2H, s, CH₂), 6,85 (2H, d, J=9 Hz), 7,16 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=9 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,4 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14,6, 46,7, 52,2, 66,7, 115,5, 120,9, 122,1, 123,7, 128,2, 131,5, 136,4, 141,9, 158,6, 166,7; EM (EI) m/z (%): 388 (M⁺, 14), 361 (2), 327 (3), 299 (2), 249 (5), 221 (5), 192 (3), 169 (100), 89 (28). IR (película, cm⁻¹) λ_{máx} = 3407, 3058, 2991, 2952, 2852, 1903, 1709, 1615, 1549, 1479, 1430, 1382, 1248, 1128, 1036, 927, 869, 800, 743, 687.

4. Síntesis de

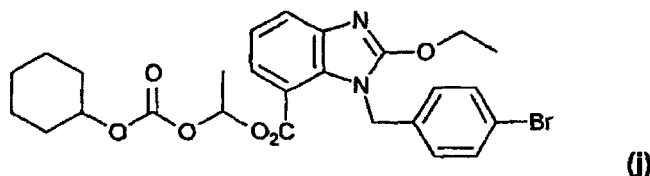


Se mezclaron el compuesto (h) (10,3 mmoles, 4,0 g), NaOH 1 M (30 ml) y etanol (30 ml) en un matraz redondo de 100 ml y se agitó durante 1 h a 80°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Después se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) al residuo y la fase acuosa se

ES 2 344 571 T3

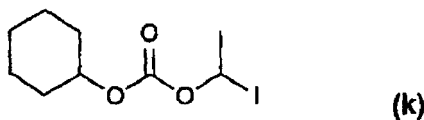
separó. El valor de pH se ajustó a pH 2 - 3 con ácido clorhídrico concentrado, lo que dio el compuesto (i) como un sólido blanco que se secó a vacío; rendimiento: 3,6 g, 95%. El compuesto (i) así obtenido puede usarse directamente más adelante sin purificación posterior. Datos analíticos de (i): RMN ¹H (d-DMSO, 300 MHz): δ 1,36 (3H, t, J=6,9 Hz, CH₃), 4,56 (2H, q, J=6,9 Hz, CH₂), 5,55 (2H, s, CH₂), 6,89 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,15 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,43-7,51 Hz (3H, m), 7,64 (1H, d, J=8,1 Hz); RMN ¹³C (d-DMSO, 75 MHz): δ 15,0, 46,8, 67,2, 117,3, 120,9, 121,5, 122,2, 124,1, 129,2, 131,8, 132,1, 132,2, 137,7, 142,3, 158,9, 168,1; EM (ESI) [M+H]⁺ 375,0193 (calculado 375,0339).

5. Síntesis de



Se mezcló el compuesto (i) del ejemplo 4 (9,7 mmoles, 3,64 g), 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]-1-yodoetano (k) del siguiente ejemplo 6 (19,5 mmoles, 4,05 g), K₂CO₃ anhidro (9,7 mmoles, 1,34 g), NaI (42,7 mmoles, 6,4 g) y DMF seca (40 ml) en un matraz redondo de 100 ml y se agitó 13 h a 60°C. Después se concentrarse a presión reducida, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con agua y una disolución acuosa de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (EP : AcOEt, 16 : 1 a 4 : 1), lo que dio el compuesto objetivo (j) (2,8 g). El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 - 3 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener otros 1,2 g del compuesto (j). El rendimiento ascendió al 79%. Datos analíticos de (j): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,84-1,94 (16H, m), 4,65 (3H, m, CH₂, CH), 5,24 (2H, s, CH₂), 6,88 (3H, m), 7,16 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,4 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14,6, 19,5, 23,6, 25,1, 31,3, 46,7, 66,7, 77,5, 91,6, 114,4, 120,9, 121,1, 122,7, 124,1, 128,6, 131,6, 131,9, 136,3, 141,9, 152,5, 158,6, 164,0; EM (FAB): hallado 567,5 (M⁺+Na), 545,5 (M⁺+1); IR (película, cm⁻¹) λ_{máx} = 3413, 2938, 2860, 1754, 1722, 1618, 1551, 1485, 1458, 1428, 1280, 1243, 1077, 1038, 1008, 989, 911, 871, 802, 747,608.

6. Síntesis de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]-1-yodoetano (k)

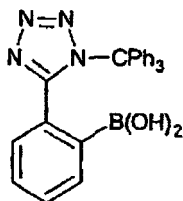


- a) En un matraz redondo de 100 ml, a -40°C se añadió trifosgeno (10 mmoles, 39,0 g) a una suspensión de acetaldehído (360 mmoles, 20 ml) y PhCH₂N⁺Et₃Cl⁻ (18 mmoles, 4,1 g). La mezcla de reacción se agitó 5 h. El trifosgeno en exceso se eliminó a presión reducida. El residuo se destiló a presión reducida y el destilado se recogió a 41 - 42°C/4,2 mm Hg (5,6 hPa), lo que dio 1-clorocarboniloxi-1-cloroetano (compuesto (m)) (21,2 g, rendimiento del 41,2%). Datos analíticos de (m): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,85 (3H, d, J=5,7 Hz, CH₃), 6,42 (1H, q, J=5,7 Hz, CH).
- b) En un matraz redondo de 250 ml, el compuesto (m) de la etapa a) (10 ml) se añadió gota a gota con enfriamiento en baño de hielo a una disolución de ciclohexanol (91,5 mmoles, 9,15 g) y piridina (91,8 mmoles, 7,38 ml) en CH₂Cl₂ (150 ml). La mezcla de reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y a continuación el disolvente se separó por destilación. El residuo se destiló a presión reducida y el destilado se recogió a 130-132°C/5 mm Hg (6,7 hPa), lo que dio 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]-1-cloroetano (compuesto (n)) (16,7 g). Datos analíticos de (n): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,20-1,53 (6H, m, CH₂), 1,70 (2H, m, CH₂), 1,78 (3H, d, J=6 Hz, CH₃), 1,89 (2H, m, CH₂), 4,64 (1H, m, CH), 6,39 (1H, q, J=6 Hz, CH).
- c) Se disolvió el compuesto (n) de la etapa b) (6,7 mmoles, 1,4 g) en un matraz redondo de 100 ml en 50 ml de MeCN. Se añadió NaI (26,8 mmoles, 4,4 g) y la mezcla de reacción se agitó 90 min a 60°C. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se extrajo con éter. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo (k) (810 mg, rendimiento del 40%). Datos analíticos de (k): RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,23-1,93 (10H, m, CH₂), 2,23 (3H, d, J=6 Hz, CH₃), 4,68 (1H, m, CH), 6,75 (1H, q, J=6 Hz, CH).

ES 2 344 571 T3

7. Síntesis del compuesto (o)

5



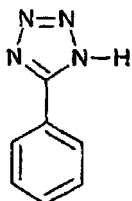
10

(o)

15

- a) Se disolvieron benzonitrilo (10,3 g, 100 mmoles), NH_4Cl (6,9 g, 1,3 eq), NaN_3 (8,5 g, 1,3 eq) y LiCl (300 mg) en 100 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó 12 h a 100°C . A continuación se eliminó a presión reducida la mayor parte del disolvente. El residuo se alcalinizó hasta un valor de pH de pH 12 con NaOH acuoso al 10%. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase acuosa se separó y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separó por filtración con un embudo Büchner, se lavó con agua y se secó, lo que dio el compuesto (p)

20



25

(p)

30

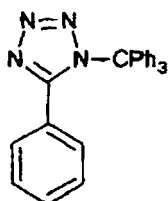
35

(13,5 g, punto de fusión $208 - 209^\circ\text{C}$). El rendimiento ascendió al 96%. Datos analíticos de (p): RMN ^1H (d-DMSO, 300 MHz) δ 7,55-7,57 (3H, m), 8,01-8,03 (2H, m); RMN ^{13}C (d-DMSO, 75 MHz) δ 129,5, 132,4, 134,8, 136,7, 160,7; EM (EI) m/z (%): 146 (M+, 42), 118 (100), 103 (17), 91 (46), 77 (32), 63 (48); IR (película, cm^{-1}) $\lambda_{\text{máx}}$ = 3055, 2982, 2837, 2607, 2545, 1607, 1562, 1485, 11463, 1409, 1163, 1056, 1013, 725, 703, 686.

40

- b) Se disolvió el compuesto (p) de la etapa a) (6,6 g, 45 mmoles) en 20 ml de CH_2Cl_2 y se mezcló con NEt_3 (8 ml, 1,3 eq). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo hasta 0°C y en el plazo de 10 min se añadió Ph_3CCl (13,2 g, 1,05 eq) en 3 porciones. A continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto (q)

45



50

(q)

55

(16,5 g, punto de fusión $163 - 164^\circ\text{C}$). El rendimiento ascendió al 94%. Datos analíticos de (q): RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,21-7,24 (6H, m), 7,37-7,39 (9H, m), 7,47-7,49 (3H, m), 8,19-8,20 (2H, m); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 83,0, 127,0, 127,5, 127,7, 128,3, 128,7, 130,3, 141,3, 164,0; IR (película, cm^{-1}) $\lambda_{\text{máx}}$ = 3058, 1490, 1465, 1445, 1186, 1028, 874, 763, 748, 697, 635.

60

- c) Se acondicionó térmicamente hasta -20°C una disolución del compuesto (q) de la etapa b) (10 g, 25,8 mmoles) en THF (30 ml) bajo argón (atmósfera de gas protector). A continuación se añadió BuLi (1 M, 27 ml, 1,05 eq). La temperatura se aumentó hasta -5°C y se agitó 1 h. Entretanto precipitó una gran cantidad de un sólido. Se enfrió de nuevo hasta -25°C y lentamente se añadió B(OMe)_3 (4,3 ml, 1,5 eq) mediante una jeringa. A continuación se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 20°C y se agitó media hora. El disolvente se redujo a presión reducida a 1/3 de la cantidad inicial formándose un sólido blanco. El sólido se separó por filtración, se lavó con THF al 20% en H_2O (40 ml) y agua (40 ml) y se secó, lo que dio el compuesto objetivo (o) (10,4 g). El rendimiento ascendió al 94%. El compuesto (o) puede usarse más adelante sin purificación posterior.

65

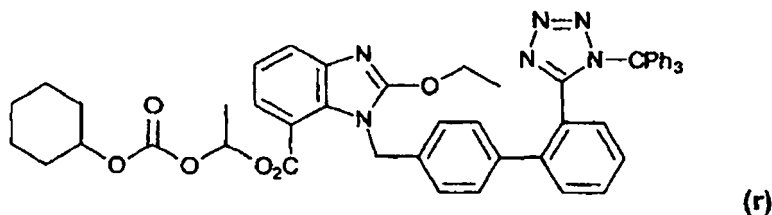
ES 2 344 571 T3

8. Síntesis de candesartán cilexetilo (acoplamiento C-C)

Los ejemplos 8-a1) a 8-a4) muestran 4 posibles condiciones de reacción por las que puede tener lugar un acoplamiento C-C del compuesto (j) del ejemplo 5 con el compuesto (o) del ejemplo 7.

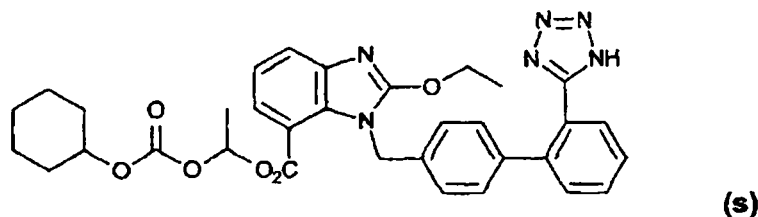
El ejemplo 8-b) describe la eliminación del grupo protector con procesamiento posterior.

- a1) Se disolvieron el compuesto (j) del ejemplo 5 (2,5 g, 4,6 mmoles), el compuesto (o) del ejemplo 7 (3,4 g, 1,2 eq) y Na_2CO_3 (1,46 g, 3 eq) en 20 ml de tolueno/agua (7 : 3) y el sistema se aclaró tres veces con argón. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (266 mg, 0,05 eq) y la mezcla de reacción se calentó 13 h hasta 80°C . La mezcla de reacción se extrajo luego con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna (EP : éter, 3 : 2) para obtener



el compuesto (r) (3,2 g, rendimiento del 82%). Datos analíticos de (r): RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,19-1,51 (11H, m), 1,67-1,71 (3H, m), 1,91 (2H, m), 4,59-4,65 (3H, m, CH_2 y CH), 5,56 (2H, q, $J=16$ Hz, CH_2), 6,78-7,47 (24H, m), 7,56 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=6,8$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14,6, 19,5, 23,6, 25,1, 31,4, 47,0, 66,7, 77,5, 82,2, 91,7, 114,8, 120,8, 122,5, 124,0, 126,2, 126,3, 127,4, 127,6, 128,2, 129,4, 129,8, 130,2, 130,3, 130,6, 135,7, 140,0, 141,2, 141,8, 142,0, 152,5, 158,7, 163,9, 164,0; EM (FAB): hallado 875 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 853 ($\text{M}^+ + 1$); IR (película, cm^{-1}) $\lambda_{\text{máx}} = 2939, 2860, 1753, 1723, 1550, 1447, 1429, 1279, 1242, 1078, 1036, 909, 733, 699$.

- a2) Se disolvieron bajo atmósfera de gas protector argón $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33 mg, 0,05 mmoles), PPh_3 (26 mg, 0,1 mmoles) en 3 ml de DME (dimetoxietano) o benceno. A continuación se añadió gota a gota butil-litio (0,13 ml, 0,2 mmoles, 1,6 M en hexano) y se agitó durante 10 min. Se añadieron el compuesto (j) del ejemplo 5 (0,5 mmoles), K_3PO_4 (1,5 mmoles), el compuesto (o) del ejemplo 7 (1,1 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó 12 h hasta 80°C . La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron con agua y disolución acuosa saturada de NaCl . La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna.
- a3) La reacción se realizó como se describe en el ejemplo 8-a2) usándose en lugar de butil-litio alternativamente DIBALH (hidruro de disobutilaluminio) (0,045 ml, 0,2 mmoles).
- a4) Se disolvieron bajo atmósfera de gas protector argón $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33 mg, 0,05 mmoles), PPh_3 (26 mg, 0,1 mmoles) y polvo de cinc (55 mg, 0,85 mmoles) en 1 ml de THF y se calentó durante 1 h hasta 50°C . A continuación se añadieron el compuesto (j) del ejemplo 5 (0,5 mmoles), K_3PO_4 (1,5 mmoles) y el compuesto (o) del ejemplo 7 (1,5 mmoles), así como 2 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó durante 48 h a reflujo y se procesó como se describe en a2).
- b) Se disolvió el compuesto (r) de la etapa a) (3 g, 3,5 mmoles) en 51 ml de CH_2Cl_2 : MeOH : HCl 1 N (10 : 36 : 5,5) y la mezcla de reacción se agitó 3,5 h a temperatura ambiente. A continuación se ajustó el valor de pH a aproximadamente pH 3 con NaHCO_3 acuoso saturado y la mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna (EP : AcOEt, 1 : 1) para obtener



candesartán cilexetilo (s) (2,05 g, punto de fusión $128 - 129^\circ\text{C}$). El rendimiento ascendió al 95%. Datos analíticos de (s): RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,97-1,39 (11H, m), 1,46-1,48 (1H, m), 1,63 (2H, s, a), 1,78-1,82 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 5,55 (2H, dd, $J=18, 20$ Hz, CH_2),

ES 2 344 571 T3

6,55-6,60 (4H, m), 6,69-6,75 (2H, m), 6,81 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,24 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,39 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,52-7,61 (2H, m), 7,93 (1H, d, J=8,1 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 14,4, 19,0, 23,4, 24,9, 31,2, 46,7, 67,7, 77,6, 91,7, 115,3, 120,6, 121,2, 123,3, 124,1, 124,9, 128,2, 129,4, 130,2, 130,4, 131,1, 136,1, 138,0, 139,5, 140,8, 152,2, 154,7, 157,7, 163,1; EM (FAB): hallado 633 (M⁺ + Na), 611 (M⁺ + 1); IR (película, cm⁻¹) λ_{máx} = 3060, 2939, 2860, 1753, 1725, 1613, 1550, 1473, 1434, 1281, 1245, 1078, 1038, 992, 911, 730.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

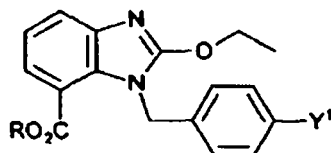
60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de candesartán, una sal de candesartán o un éster de candesartán o una forma protegida de candesartán, una sal de candesartán o un éster de candesartán, especialmente candesartán cilexetilo, que comprende las siguientes etapas:

(a) Proporcionar y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)

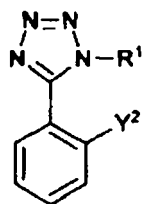


(I).

en la que

- R es hidrógeno, un resto alquilo o arilo sin sustituir o sustituido, preferiblemente metilo o (ciclohexiloxicarbonyloxi)etilo,
- Y¹ es un grupo que puede participar en una reacción de acoplamiento con formación de un enlace C-C, en la que además participa un grupo Y²,

con un compuesto de fórmula (II) que presenta el grupo Y²



(II).

en la que R¹ es un grupo protector de tetrazolilo o hidrógeno, con formación de candesartán, una forma protegida de candesartán o un éster de candesartán o candesartán cilexetilo,

en las que

Y¹ = B(OR⁴)₂, en el que cada uno de los restos R⁴ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo, preferiblemente representa hidrógeno, y Y² = halógeno, preferiblemente bromo,

o

Y¹ = halógeno, preferiblemente bromo, y Y² = B(OR⁴)₂, en el que cada uno de los restos R⁴ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo, preferiblemente representa hidrógeno,

y dado el caso

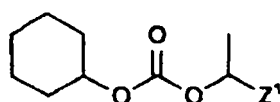
(b) Convertir en candesartán, candesartán cilexetilo o en una sal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R = metilo.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R es un resto alquilo, preferiblemente metilo, y en el que la etapa (b) comprende una transesterificación del éster resultante de la etapa (a).

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la etapa (b) comprende la hidrólisis del éster resultante de la etapa (a) mediante tratamiento con NaOH en EtOH.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la etapa (b) comprende además la reacción de candesartán en forma del ácido carboxílico libre con un compuesto de fórmula (IV)



(IV),

5

en la que Z¹ es un grupo saliente, preferiblemente un halógeno, preferiblemente yodo,

10

con formación de candesartán cilexetilo,

preferiblemente en presencia de NaI y K₂CO₃.

15

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ se selecciona de uno de los siguientes grupos: hidrógeno, *tert*-butilo y trifenilmetilo, preferiblemente trifenilmetilo.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que se utilizan uno o varios catalizadores que preferiblemente comprenden uno o varios metales de transición.

20

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el catalizador o los catalizadores se selecciona o seleccionan de MnCl₂, CrCl₃, FeCl₂, Fe(acac)₃, FeCl₃, Fe(salen)Cl, CoCl₂(dppf), CoCl₂(dpph), Co(acac)₂, CoCl₂(dppb), Pd(PPh₃)₃ o NiCl₂(PPh₃)₂.

25

9. Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que el catalizador se utiliza junto con un activador y/o estabilizador.

10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que el catalizador o los catalizadores se seleccionan del grupo de los catalizadores libres de fosfano que preferiblemente contienen hierro.

30

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, en el que se utiliza o utilizan uno o varios de los siguientes disolventes: THF, THF/NMP, Et₂O, DME, benceno, tolueno.

35

40

45

50

55

60

65