



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1013336-4 B1



(22) Data do Depósito: 27/04/2010

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: CRISTAIS SOLVATOS DE ACETONA, MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS REFERIDOS CRISTAIS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE OLMESARTANA MEDOXOMILA

(51) Int.Cl.: C07D 405/14; A61K 31/4178; A61P 9/12; A61P 43/00.

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2009 JP 2009-109160.

(73) Titular(es): DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

(72) Inventor(es): HIROSHI KIYOTA; HIDEAKI ISHIKAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2010057404 de 27/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/126014 de 04/11/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/10/2011

(57) Resumo: CRISTAIS SOLVATOS DE ACETONA, MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS REFERIDOS CRISTAIS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE OLMESARTANA MEDOXOMILA A presente invenção caracteriza-se por proporcionar cristais de solvato de acetona de trítio olmesartana medoxomil.

“CRISTAIS SOLVATOS DE ACETONA, MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS REFERIDOS CRISTAIS E MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE OLMESARTANA MEDOXOMILA”

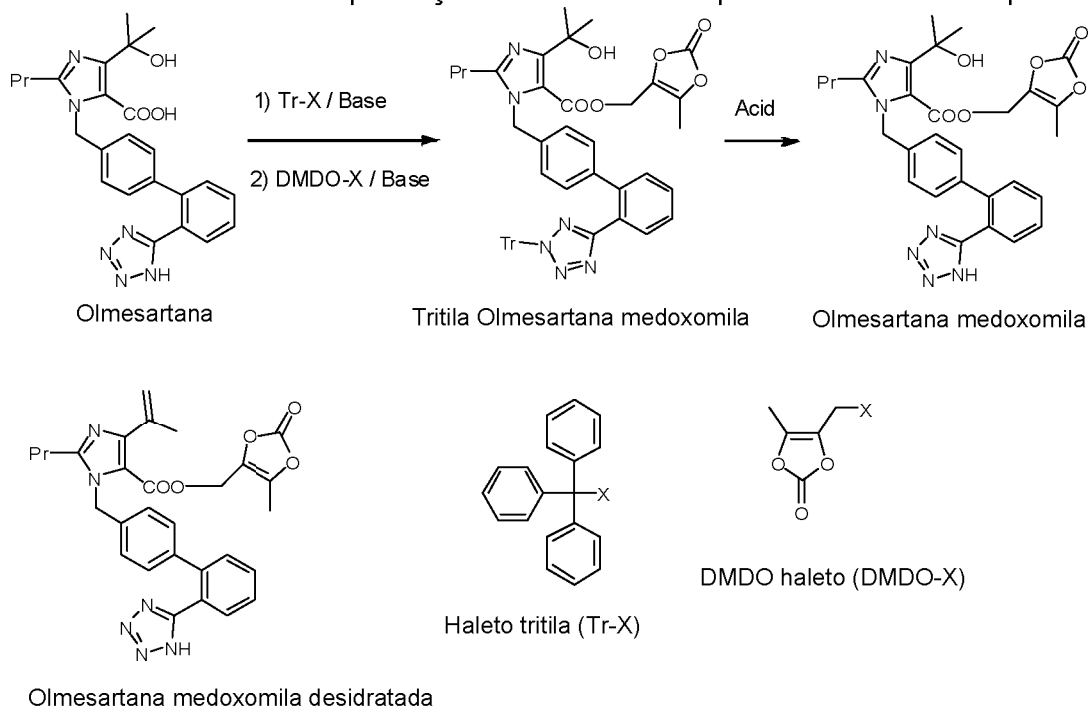
Campo da Técnica

[001]A presente invenção refere-se a novos solvatos de cristais.

Antecedentes da Técnica

[002]Olmesartana medoxomila, que é antagonista do receptor da angiotensina II, é útil como ingrediente ativo em medicamentos para tratamento e profilaxia da hipertensão arterial (por exemplo, Documentos de Patentes 1-5 e documentos não patentários 1 e 2).

[003]Olmesartana é produzida a partir olmesartana medoxomila conforme as etapas descritas abaixo, e tem sido desejado para obter novos cristais de tritila olmesartana medoxomila, que é um precursor do produto final, a fim de melhorar operacionalidade e obter a produção eficiente de um produto final de alta pureza.



Documentos das Técnicas Anteriores

Documentos de Patentes

[004]Documento de Patente 1: Publicação de Patente Examinada Japonesas de número:

Hei 7-121918 (Japanese Patent No. 2082519)

[005]Documento de Patente 2: Patente Norte-Americana de número 5616599

[006]Documento de Patentes 3: Publicação de Patente Internacional de número WO2006/029056

[007]Documento de Patente 4: Publicação de Patente Internacional de número: WO2006/029057

[008]Documento de Patente 5: Publicação de Patente Internacional de Número WO2006/073519

Documentos não patentários

[009]Documento não patentário 1: J. Med. Chem., 39, 323-338 (1996)

[0010]Documento não patentário 2: Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (Sankyo Kenkyusho Nempo) 55, 1-91 (2003)

Revelação do Invento

Objeto da invenção

[0011]É um objeto da presente invenção fornecer novos cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila.

Dispositivos para alcance do presente objeto.

[0012]Como um resultado de pesquisa mais diligente, os presentes inventores descobriram que os cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila são precipitados por resfriamento produto de reação após a tritilação e das etapas de esterificação DMDO em acetona contendo água, e a presente invenção foi completada.

[0013]A presente invenção engloba os seguintes aspectos de (1) a (23).

[0014](1) Cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila.

[0015](2) Os cristais de acordo com (1), apresentam um padrão que equivale a Figura 1 ou Figura 2 difração de cristal de raios-X de pó.

[0016](3) Os cristais de acordo com (1) ou (2), apresentam um padrão que equivale a Figura 4 ou Figura 5 em análise de calorímetro de varredura diferencial dos cristais.

[0017](4) Os cristais de acordo com qualquer um de (1) a (3), os quais compreendem 1 mol de acetona por 1 mol de tritila olmesartana medoxomila.

[0018](5) Um método para produção de cristais de acordo com qualquer uma das etapas de (1) a (4), que compreende uma etapa de precipitação de cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila a partir da solução de acetona contendo tritila olmesartana medoxomila .

[0019](6) Método de acordo com a etapa (5), onde o solvente da solução contendo acetona opcionalmente contém água.

[0020](7) Método de acordo com a etapa (5), onde o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 20% (p / p) ou menos de água.

[0021](8) Método de acordo com a etapa (5), onde o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 10% (p / p) ou menos de água.

[0022](9) Método de acordo com a etapa (5), onde o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 5% (p / p) ou menos de água.

[0023](10) Método de acordo com a etapa (5), em que o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 2% (p/p) ou menos de água.

[0024](11) Método de acordo com a etapa (5), em que o solvente da solução contendo acetona é acetona.

[0025](12) Método de acordo com qualquer uma das etapas de (5) a (11), em que uma semente de cristal é adicionada.

[0026](13) Método para produção de cristais de acordo com qualquer uma das etapas de (1) a (4), que compreende as seguintes etapas:

(etapa 1) etapa de tritilação e de esterificação de DMDO de olmesartana de um solvente de acetona opcionalmente contendo água e,

(etapa 2) uma etapa de precipitação de cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila a partir da mistura reacional obtida na etapa 1.

[0027](14) Método de acordo com a etapa (13), em que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação do cristal é de 20 % (p/p) ou menos.

[0028](15) Método de acordo com a etapa (13), em que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 10% (p/p) ou menos.

[0029](16) Método de acordo com a etapa (13), em que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 5% (p/p) ou menos.

[0030](17) Método de acordo com a etapa (13), em que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 2% (p/p) ou menos.

[0031](18) Método de acordo com uma das etapas de (13) a (17), em que os cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila são precipitados por resfriamento da mistura de reação obtida na etapa 1 em 0°C a 25°C.

[0032](19) Método de acordo com qualquer uma das etapas de (13) a (17), em que os cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila são precipitados por resfriamento da mistura de reação obtida na etapa 1 em 15°C a 25°C.

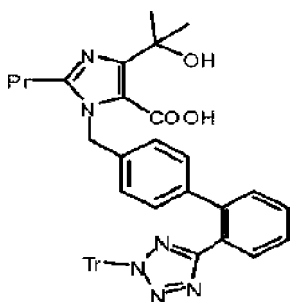
[0033](20) Método de acordo com qualquer uma das etapas de (13) a (19), em que a semente de cristal é adicionada.

[0034](21) Método para produção de olmesartana medoxomila, que compreende uma etapa de remoção do grupo tritil em cristais conforme definidos em qualquer uma das etapas de (1) a (4).

[0035](22) Método de acordo com a etapa (21), o qual compreende a etapa descrita na etapa (5).

[0036](23) Método de acordo com a etapa (21), o qual compreende as etapas 1 e 2 descrita em (13).

[0037] Na presente invenção, olmesartan, tritila olmesartana medoxomila, olmesartana medoxomila, olmesartana medoxomila desidratada, e DMDO tritila haletos halogenados representam compostos representado pelas fórmulas estruturais descritas acima na figura, respectivamente. Nas fórmulas estruturais de DMDO haleto e haleto tritila, cada X independentemente representa um átomo de halogênio como cloro, bromo e iodo. Tr representa trifenilmetila. DMDO representa a parte em que X é eliminado na fórmula estrutural da DMDO haleto. Tritil olmesartan representa um composto representado pela formula estrutura descrita na figura abaixo.



Tritila olmesartana

[0038] Os compostos de nome olmesartana, tritila olmesartana medoxomila, e cloreto de olmesartana medoxomila DMDO (DMDO-Cl) são indicado em exemplos descritos abaixo, e são como segue.

Olmesartana ácido 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5- carboxílico;

Tritila olmesartana medoxomila: 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(2-(trifenilmetil)-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil;

Olmesartan medoxomila: 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila;

Cloreto de DMDO (Cl-DMDO): 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

[0039] O cristal da presente invenção é um sólido cuja estrutura interna

tridimensional consiste em repetir regularmente átomos constituintes (ou grupos atômicos), e distingue-se de um sólido amorfo, sem uma estrutura interna regular.

[0040]Em cristais de um mesmo composto, cristais plurais com diferentes estruturas internas e propriedades físico-químicas (cristais polimórficos), podem ser formados, dependendo das condições de cristalização e os cristais da presente invenção pode ser qualquer um dos tais cristais polimórficos ou uma mistura de dois ou mais cristais polimórficos.

[0041]A forma dos cristais da presente invenção pode ser uma forma que exhibe o padrão mostrado na Figura 1 ou Figura 2 em difração de raios X de cristal, ou o padrão mostrado na Figura 4 ou Figura 5 em calorímetro diferencial de varredura de análise, e não há nenhuma limitação a estes, desde que eles são acetona cristais solvatos de tritila olmesartana medoxomila.

Efeito da invenção

[0042]Os novos cristais solvatos fornecidos pela presente invenção podem ser facilmente manuseados e são úteis como intermediários sintéticos de olmesartana medoxomila.

Breve descrição das figuras

[0043]A Figura 1 mostra um padrão de difração de raios-X de cristal dos cristais obtidos no Exemplo 1.

[0044]A Figura 2 mostra um padrão de difração de raios-X de cristal dos cristais obtidos no Exemplo 2.

[0045]A Figura 3 mostra um padrão de difração de raios-X de cristal dos cristais obtidos no Exemplo de Referência.

[0046]A Figura 4 mostra um padrão de análise calorimétrica de varredura diferencial (DSC) dos cristais obtidos no Exemplo 1.

[0047]A Figura 5 mostra um padrão de análise calorimétrica de varredura diferencial (DSC) dos cristais obtidos no Exemplo 2.

[0048]A Figura 6 mostra um padrão de análise calorimétrica de varredura (DSC) dos cristais obtidos no Exemplo de Referência.

[0049]A Figura 7 mostra o teor de acetona nos cristais obtidos nos exemplos 1 e 2 e exemplo de referência.

Modo para a realização da invenção

[0050]Olmesartana como matéria-prima utilizada no método de produção da presente invenção pode ser facilmente produzido de acordo com o método descrito em japonês Examinado Patentes Publicação n ° Hei 7-121918 (Japanese Patent No. 2.082.519; EUA Patent No. 5616599) ou similar.

[0051]Cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila na presente invenção podem ser obtidos pelas seguintes etapas, por exemplo.

Etapas de Tritilação

[0052]Esta etapa é uma etapa na qual tritil olmesartana é produzida por reação de olmesartana com um haleto de tritila em um solvente de acetona na presença de uma base.

[0053]Cloreto de tritila ou brometo de tritila é normalmente usado como haleto tritila, e cloreto de tritila é preferível.

[0054]O solvente de reação geralmente é usado em uma quantidade de 5-20 (v / p) vezes quantidade para olmesartana, e isso não é particularmente restritiva.

[0055]A base utilizada não é particularmente restrita, e uma amina tais como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina ou 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno (DBU) é preferencialmente usado, e DBU é mais preferível.

[0056]A temperatura de reação não é particularmente restrita, e a reação é normalmente realizada a uma temperatura na faixa de 0 ° C para o ponto de ebulição do solvente, e de preferência a de 20 a 60 ° C.

[0057]Após a conclusão da reação, a tritil olmesartana pode ser isolada através de um método normalmente usado no campo da química orgânica sintética,

e na presente invenção, a mistura de reação é preferencialmente usada diretamente na etapa seguinte de esterificação DMDO sem isolamento da tritil olmesartana.

Etapa de Esterificação DMDO

[0058]Esta etapa é uma etapa na qual tritila olmesartana medoxomila é produzida pela reação de tritil olmesartana com um haleto de DMDO em um solvente acetona na presença de uma base.

[0059]Cloreto de DMDO ou brometo de DMDO é geralmente usado como o haleto DMDO, e cloreto de DMDO é preferível.

[0060]A base utilizada é a mesma como na etapa tritilação acima, e DBU é preferível.

[0061]A temperatura de reação não é particularmente restrita, e a reação é normalmente realizada a uma temperatura na faixa de 0 °C para o ponto de ebulição do solvente, e de preferência de 20 a 60 °C.

[0062]Na presente invenção, é preferível que a água esteja presente na mistura de reação nas etapas de tritilação e esterificação DMDO descritas acima.

[0063]A quantidade de água presente na mistura de reação pode ser geralmente ajustada por adição de água à mistura de reação. Água pode ser adicionada de uma só vez na etapa tritilação, e também podem ser adicionada separadamente na etapa de tritilação e na etapa de esterificação de DMDO.

[0064]A quantidade de água adicionada à mistura de reação é, de preferência ajustada tendo em consideração o teor de água nos materiais de partida, reagentes e solventes de reação, de modo a tornar a quantidade de água presente na mistura de reação como um todo (o teor de água na mistura de reação) apropriado.

[0065]O conteúdo de água na mistura de reação é definida como a proporção $(p / pw)\%$ [ou $\% (p / p)$] do teor total de água (peso) para o peso total da mistura de reação total, somando o conteúdo de água nos materiais de partida,

reagentes de reação e solventes reacionais.

[0066]O conteúdo de água nos materiais de partida, reagentes de reação e solvente reacional pode ser medida usando um aparelho de medição de umidade Karl Fischer. Para reagentes comercialmente disponíveis ou solventes, estes podem ser calculados usando os valores medidos ou valores padrão descrito na inserção do pacote do fabricante.

[0067]O limite inferior do teor de água na mistura de reação normalmente é 0,3 (p / p)% ou mais, e, de preferência 0,4 (p / p)% ou mais, e mais preferivelmente 0,5 (p / p)% ou mais.

[0068]O limite superior do que é normalmente de 3 (p / p)% ou menos, e, de preferência 2 (p / p)% ou menos e mais de preferência 1.5 (p / p)% ou menos.

[0069]Quando o teor de água na mistura de reação aumenta, a eficiência do tritilação e reações de esterificação DMDO é reduzida, podendo prolongar o tempo de reação ou diminuir o rendimento da reação. Portanto, levando em conta tanto a redução teor de impureza e eficiência da reação, o teor de água na mistura de reação é, de preferência 1.3 (p / p)% ou menos.

[0070]O conteúdo de água na mistura de reação, tendo em consideração tanto a redução teor de impureza e eficiência da reação, geralmente é 0,3-3,0 (p / p)%, de preferência 0,3-1,5 (p / p)%, mais preferivelmente 0,4-1,5 (p / p)% e mais preferivelmente 0,4-1,3 (p / p)%.

[0071]A quantidade de água adicionada à mistura de reação pode ser mais convenientemente ajustada em termos de proporção (p / p)% para olmesartana (peso) como material de partida.

[0072]Olmesartana como o material de partida com um teor de água de 0,3-0,5 (p / p)% é normalmente usado. DBU com um teor de água de cerca de 0,5% é normalmente usado. Cloreto de Trifenilmetila (TPC) e cloreto de DMDO geralmente contêm essencialmente sem água. Quando a acetona é utilizada como solvente,

que, tendo um teor de água de cerca de 0,2% é normalmente usado. Acetona em uma quantidade de 5-20 (v / p) vezes a olmesartana é normalmente usado.

[0073]Quando a reação é realizada nessas condições, o limite inferior da quantidade de água adicionada normalmente é 1,0 (p / p)% ou mais, de preferência 2,0 (p / p)% ou mais, e mais preferivelmente 4,0 (p / p) % ou mais, para olmesartana. Quando o teor de água nos materiais de partida, reagentes e solventes é mais do que o descrito acima, a quantidade de água adicionada à mistura de reação pode ser menor.

[0074]O limite superior do que é normalmente 28 (p / p)% ou menos, e, preferencialmente, 18 (p / p)% ou menos, e mais preferivelmente 13 (p / p)% ou menos. Em consideração tanto a redução do teor de impureza e eficiência da reação, é preferência de 10% (p / p) ou menos.

[0075]A quantidade de água adicionada à mistura de reação normalmente é de 1,0-28 (p / p)%, de preferência 1,0-13 (p / p)%, mais preferivelmente 2,0-13 (p / p)% e mais preferivelmente a partir de 2,0-10 (p / p)%, para olmesartana.

Etapa de Precipitação de Cristal

[0076]Cristais solvatos de Acetona de tritila olmesartana medoxomila podem ser precipitados por resfriamento do produto de reação (mistura de reação) obtida na etapa descrita acima.

[0077]Cristais solvatos de acetona podem ser precipitados por concentrar-se ou resfriamento da mistura de reação. Pode ainda ser precipitado pela adição de uma quantidade adequada de água para a mistura de reação.

[0078]O conteúdo de água no solvente acetona durante a precipitação de cristais é geralmente 20% (p / p) ou menos, de preferência de 10% (p / p) ou menos, de preferência mais de 5% (p / p) ou menos e de preferência mais de 2% (p / p) ou menos.

[0079]A temperatura de resfriamento é de preferência 0-25 ° C, e mais de

preferência 15-25 ° C.

[0080]O tempo de resfriamento é geralmente 10 minutos ou mais, e de preferência 30 minutos ou mais. Resfriamento podem também ser efectuadas por 6 horas ou mais.

[0081]A fim de precipitar os cristais desejados de forma eficiente, é preferível ser mexido durante o resfriamento.

[0082]A precipitação dos cristais pode ser iniciada naturalmente no reator, e também pode ser iniciada ou promovida pela adição de um cristal de semente ou adição de estimulação com ondas de raios ultravioleta ou estimulação mecânica pela fricção da superfície do reator ou algo semelhante. Além de um cristal de semente é preferível quando o teor de água no solvente acetona superior a 5% (p / p).

[0083]Cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila na presente invenção podem ser produzidos pelo método seguinte, independentemente do método de produção que compreende as etapas descritas acima.

[0084]Cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila podem ser produzidos pela dissolução por tritila olmesartana medoxomila ou um sal do mesmo, produzido por um método conhecido, em um solvente contendo acetona, ajuste do pH, concentração da solução, misturando um solvente pobre, adicionando um cristal semente, e similares, para trazer o solvato de acetona de tritil olmesartana medoxomila a um estado supersaturado na solução resultante para ser precipitado.

[0085]O solvente contendo acetona é opcionalmente acetona contendo. Água também pode ser adicionada após a dissolução da tritil olmesartana medoxomila em acetona.

[0086]A quantidade de água em acetona não é particularmente restrita, desde que ele está em tal escala que a precipitação dos cristais solvatos de acetona não é inibida, e normalmente é de 20% (p / p) ou menos, de preferência de 10% (p /

p) ou menos, de preferência mais de 5% (p / p) ou menos e adicionais, de preferência de 2% (p / p) ou menos.

[0087]A precipitação dos cristais pode ser iniciada naturalmente no reator, e também pode ser iniciada ou promovida pela adição de um cristal de semente ou adição de estimulação com ondas de raios ultravioleta ou estimulação mecânica pela fricção da superfície do reator ou algo semelhante. Além de um cristal de semente é preferível quando a quantidade de água no solvente acetona superior a 5% (p / p).

[0088]Os procedimentos como ajuste de pH, concentração e resfriamento também podem ser realizados, se necessário.

[0089]Por exemplo, cristais de solvato de acetona podem ser precipitados por dissolução de olmesartana medoxomila por tritila em acetona, adicionando uma quantidade adequada de água para ajustar o teor de água, e concentrar-se ou resfriar a solução.

[0090]Por exemplo, cristais solvatos de acetona podem ser precipitados por dissolução de tritil olmesartana medoxomila em acetona e concentrar-se ou resfriar a solução.

[0091]Também, por exemplo, cristais solvatos de acetona podem ser precipitados por dissolução de tritil olmesartana medoxomila em acetona contendo 20% (p / p) ou menos de água e de concentração ou de resfriamento da solução.

[0092]Os cristais precipitados podem ser isolados por filtragem, separação centrífuga ou um método de gradiente, por exemplo. Os cristais isolados podem ser lavados com um solvente apropriado, se necessário.

[0093]Para a lavagem de cristais solvatos de acetona, um solvente, como água, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etila, tolueno, acetonitrila, acetato de metila ou éter pode ser usado, e é de preferência água ou acetona contendo água.

[0094]Os cristais isolados podem ser secos normalmente a uma temperatura

de 10 a 100 °C e, de preferência 30-50 °C, até que o peso se torne essencialmente constante. Secagem dos cristais pode ser realizada na presença de um dessecante, como sílica gel ou cloreto de cálcio, ou sob pressão reduzida, conforme necessário.

[0095]Os cristais secos poderão ser autorizados a absorver a umidade até que o peso se torna essencialmente constante, geralmente, a uma temperatura de 10 a 30 °C e uma humidade relativa de 20% a 90%, e de preferência a uma temperatura de 20 a 30 °C e um umidade relativa de 50% para 80%.

[0096]Os cristais solvatos de acetona de trítio olmesartana medoxomila na presente invenção podem exibir um padrão equivalente a Figura 1 ou Figura 2 em difração de raios X e que equivale a Figura 4 ou Figura 5 em análise de calorímetro de varredura diferencial (DSC), respectivamente.

[0097]Na presente invenção, um padrão equivalente significa um padrão que não tem nenhuma diferença significativa no comportamento dos seus picos principais.

[0098]Os cristais solvatos de acetona de trítio olmesartana medoxomila na presente invenção contêm 1 mol de acetona por 1 mol de trítio olmesartana medoxomila em uma forma seca.

[0099]Os cristais solvatos de acetona de trítio olmesartana medoxomila na presente invenção podem ser convertidos para olmesartana medoxomila por uma etapa detritilação (a etapa de remoção de um grupo por trítio). O método para a produção de olmesartana medoxomila na presente invenção compreende uma etapa na qual olmesartana medoxomila é produzido através da aplicação de cristais solvatos de acetona de trítio olmesartana medoxomila por trítio obtidos nas etapas acima descrito a uma etapa de detritilação. É uma característica da presente invenção que os novos cristais solvatos de acetona de trítio olmesartana medoxomila são usados como material de partida em uma etapa detritilação. a etapa de detritilação pode ser o método descrito em, por exemplo, um documento de

patente 1, documento de patente 2, documenteo não patentário 1 e documento não patentário 2, e não é particularmente restrita aos mesmos.

[00100]Usando os cristais solvatos de acetona de tritila olmesartana medoxomila na presente invenção como um intermediário sintético, olmesartana medoxomila de alta pureza com teores reduzidos de impurezas ou análogos pode ser produzido. As impurezas ou análogos cujos conteúdos são reduzidos incluem, por exemplo olmesartan, e olmesartana medoxomila desidratado.

[00101]Quando a olmesartana medoxomila de alta pureza obtida no presente invenção é utilizada como um medicamento, a dose pode ser variada com base em várias condições, incluindo sintomas do paciente, idade, peso corporal ou coisa parecida. A dosagem varia de acordo com os sintomas, idade, etc, e na administração por via oral, pode ser 0,001 mg / kg (de preferência 0,01 mg / kg) como o limite inferior e 10 mg / kg (de preferência 1 mg / kg) como o limite máximo por dia, com 1-6 horas de administração de um dia, dependendo dos sintomas.

[00102]Quando usado por um ser humano adulto, é normalmente administrado por via oral em dose de 5-40 mg uma vez por dia, e de preferência mais de um comprimido que compreende uma dosagem selecionados de 5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg é administrado por via oral uma vez ao dia.

[00103]Um medicamento compreendendo um olmesartana medoxomila de alta pureza obtida na presente invenção é eficaz para a profilaxia ou tratamento de hipertensão ou doenças derivadas de hipertensão (mais especificamente, hipertensão, cardiopatias [angina pectoris, infarto do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca ou hipertrofia cardíaca], renal doenças [nefropatia diabética, nefrite glomerular ou esclerose renal], doenças cerebrovasculares [infarto cerebral ou hemorragia cerebral]) ou algo semelhante.

Exemplos

[00104]A presente invenção é explicado em mais detalhes através do

seguintes exemplos ou algo semelhante, ea presente invenção não se limita aos mesmos.

(Exemplo 1)

(1) Tritilação e reações de esterificação DMDO

[00105]Após a misturar ácido 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico (30 g), acetona (210 mL), 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno [DBU] (25,5 g) e cloreto de trifenilmetila [TPC] (23,79 g), água (0,6 mL) foi adicionada e acetona (30 mL) foi derramada na mistura, e a mistura de reação foi agitada em 48-52 ° C por 2 horas. Então, a água (0,9 mL) foi adicionada e 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (18,5 g) foi derramada, e da mistura de reação foi agitada em 48-52 ° C por 5 horas.

(2) A obtenção de cristais brutos de tritila olmesartana medoxomila (acetona cristais solvato)

[00106]Após a mistura de reação foi resfriada a 20 ° C para precipitar os cristais, foi agitada de 15 a 25 ° C por 40 minutos, e água (96 mL) foi adicionada gota a gota durante um período de 25 minutos, e depois a mistura de reação foi resfriada para 0-5 ° C e agitada por 30 minutos. Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com acetona-água (150 mL), e úmido cristais brutos de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila (57,83 g) foram obtidos. Estes foram então secos em vácuo a 60 ° C por aproximadamente 15 horas, e os cristais solvatos de acetona secos (57,50 g) foram obtidos.

(Exemplo 2)

(1) Tritilação e reações de esterificação DMDO

[00107]Após misturar ácido 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico (700 kg), acetona (4630 L), 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno [DBU] (610 L) e cloreto de trifenilmetila [TPC] (570

kg), água (14 L) foi adicionada e acetona (800 L) foi derramada na mistura, e a mistura de reação foi agitada em 48-52 ° C por 2 horas. Então, a água (20 L) foi adicionada e 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (315 L) foi derramada, e a mistura de reação foi agitada em 48-52 ° C por 5 horas.

(2) A obtenção de cristais brutos de tritila olmesartana medoxomila (cristais solvatos de acetona)

[00108]Após a mistura de reação foi agitada durante a noite de 15 a 25 ° C para precipitar cristais, água (2170 L) foi adicionada a 30 ° C, e a mistura de reação foi resfriado a 0-5 ° C e agitada por 30 minutos. Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com acetona-água (3360 L), e molhado de acetona cristais solvatos brutos de (4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila (1360 kg) foram obtidos.

(Exemplo de Referência)

(1) Tritilação e reações de esterificação DMDO

[00109]Após a mistura de ácido 4-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico (700 kg), acetona (5300 L), 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno [DBU] (614 L) e cloreto de trifenilmetila [TPC] (570 kg), acetona (140 L) foi derramada na mistura e água (14 L) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada em 30 a 45 ° C por 1 hora e depois em 48-54 ° C por 2 horas.

[00110]Então, a água (20 L) foi adicionada de 10 a 20 ° C e 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona [DMDO-Cl] (316 L) foi derramada, e da mistura de reação foi agitada em 28-32 ° C por 3 horas e depois em 48-52 ° C por 3,5 horas.

(2) A obtenção de cristais brutos de tritila olmesartana medoxomila

[00111]Após a mistura de reação foi agitada durante a noite a 28-32 ° C, água (2240 L) foi adicionada a 25 ° C, e a mistura de reação foi agitada de 15 a 25 °

C para precipitar cristais e, em seguida, resfriado a 0-5 ° C e agitada por 30 minutos. Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com acetona-água (3420 L), e cristais brutos de (4-(1-hidroxil-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-Metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metila úmidos(1460 kg) foram obtidos.

(Exemplo 3) difração de raios-X de cristal dos cristais solvatos de acetona

[00112]Os cristais secos obtidos no Exemplo 1, e os cristais obtidos através da secagem dos cristais úmidos obtidos no Exemplo 2 e Exemplo de Referência no vácuo a 60 ° C por aproximadamente 15 horas, foram medidos por difração de cristal de raios-x de pó.

[00113]A Figura 1 mostra um padrão de difração de cristal de raio-X dos cristais obtidos no Exemplo 1.

[00114]A Figura 2 mostra um padrão de difração de cristal de raio-X dos cristais obtidos no Exemplo 2.

[00115]A Figura 3 mostra um padrão de difração de cristal de raio-x dos cristais obtidos no Exemplo de Referência.

(Exemplo 4) Análise calorimétrica de varredura diferencial (DSC) dos cristais solvatos de acetona

[00116]Os cristais secos obtidos no Exemplo 1, e os cristais secos obtidos através da secagem dos cristais úmidos obtidos no Exemplo 2 e Exemplo de Referência no vácuo a 60 ° C por aproximadamente 15 horas, foram aplicados a análise de calorímetro diferencial de varredura (DSC).

[00117]A Figura 4 mostra um padrão de análise de calorímetro diferencial de varredura (DSC) dos cristais obtidos no Exemplo 1.

[00118]A Figura 5 mostra um padrão de análise de calorímetro diferencial de varredura (DSC) dos cristais obtidos no Exemplo 2.

[00119]A Figura 6 mostra um padrão de análise de calorímetro diferencial de

varredura (DSC) dos cristais obtidos no Exemplo de Referência.

(Condições de teste)

[00120]Detector: detector de ionização de hidrogênio.

[00121]Coluna: A parede interna de um tubo de sílica fundida com diâmetro interno de 0,53 mm e um comprimento de 30 m foi revestida com polietileno glicol para cromatografia a gás com uma espessura de 1 micron.

[00122]Temperatura da coluna: 50 ° C por 5 minutos, seguido de elevação a 180 ° C a 10 ° C / min, e segurando a 180 ° C por 5 minutos.

[00123]Temperatura de entrada: temperatura constante perto de 200 ° C.

[00124]Temperatura do detector: temperatura constante perto de 200 ° C.

[00125]Gás de arraste: Hélio.

[00126]Taxa de fluxo: Ajustado para que o tempo de retenção de acetona é de aproximadamente 2,5 minutos.

[00127]Razão de separação: 1:5.

Condições de funcionamento do espaço amostral cabeça injector

[00128]Frasco temperatura de equilíbrio interno: temperatura constante próxima de 80 ° C.

[00129]Frasco tempo de equilíbrio interno: 30 minutos.

[00130]Linha de injeção de temperatura: temperatura constante próxima de 90 ° C.

[00131]Gás de arraste: Hélio.

[00132]Quantidade de amostra de injeção: 1 mL.

[00133]Conforme mostrado na Figura 7, o teor de acetona nos cristais obtidos no Exemplo 1 e Exemplo 2 foram de 6,8%. Desde tritila olmesartana medoxomila tem um peso molecular de 800,91 e acetona tem um peso molecular de 58,08, e 1 mol deste último corresponde a 6,76%, este sugeriu que 1 mol de acetona por 1 mol de tritila olmesartana medoxomila estava presente nos cristais obtidos no

Exemplo 1 e Exemplo 2.

[00134]Em contraste, o conteúdo de acetona nos cristais obtidos no Exemplo de referência foi de 0,4%.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produção de cristais solvatos de acetona de trítol olmesartana medoxomila, que compreendem 1 mol de acetona por 1 mol de trítol olmesartana medoxomila, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma etapa de precipitação de cristais solvatos de acetona de trítol olmesartana medoxomila, que compreendem 1 mol de acetona por 1 mol de trítol olmesartana medoxomila, a partir de uma solução contendo acetona de trítol olmesartana medoxomila, em que o solvente da solução contendo acetona é acetona opcionalmente contendo água.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 20% (p/p) ou menos de água.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 10% (p/p) ou menos de água.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 5% (p/p) ou menos de água.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente da solução contendo acetona é acetona contendo 2% (p/p) ou menos de água.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente da solução contendo acetona é acetona.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que uma semente de cristal é adicionada.

8. Método para produção de cristais solvatos de acetona de trítol olmesartana medoxomila, que compreendem 1 mol de acetona por 1 mol de trítol

olmesartana medoxomila, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

(etapa 1) uma etapa de tritilação e de esterificação de DMDO de olmesartana em um solvente de acetona opcionalmente contendo água, e

(etapa 2) uma etapa de precipitação dos cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila, que compreendem 1 mol de acetona por 1 mol de tritil olmesartana medoxomila, a partir da mistura de reação obtida na etapa 1.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 20% (p/p) ou menos.

10. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 10% (p/p) ou menos.

11. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 5% (p/p) ou menos.

12. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o teor de água no solvente de acetona durante a precipitação de cristal é de 2% (p/p) ou menos.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila são precipitados pelo resfriamento da mistura de reação obtida na etapa 1 em 0°C a 25°C.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila são precipitados pelo resfriamento da mistura de reação obtida na etapa 1 em 15°C a 25°C.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de um cristal de semente é adicionado.

16. Método para produção de olmesartana medoxomila **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a etapa conforme definida na reivindicação 1 e compreende uma etapa de remoção do grupo tritil nos cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila.

17. Método para produção de olmesartana medoxomila **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a etapa 1 e a etapa 2 conforme definidas na reivindicação 8 e compreende uma etapa de remoção do grupo tritil nos cristais solvatos de acetona de tritil olmesartana medoxomila.

Figura 1

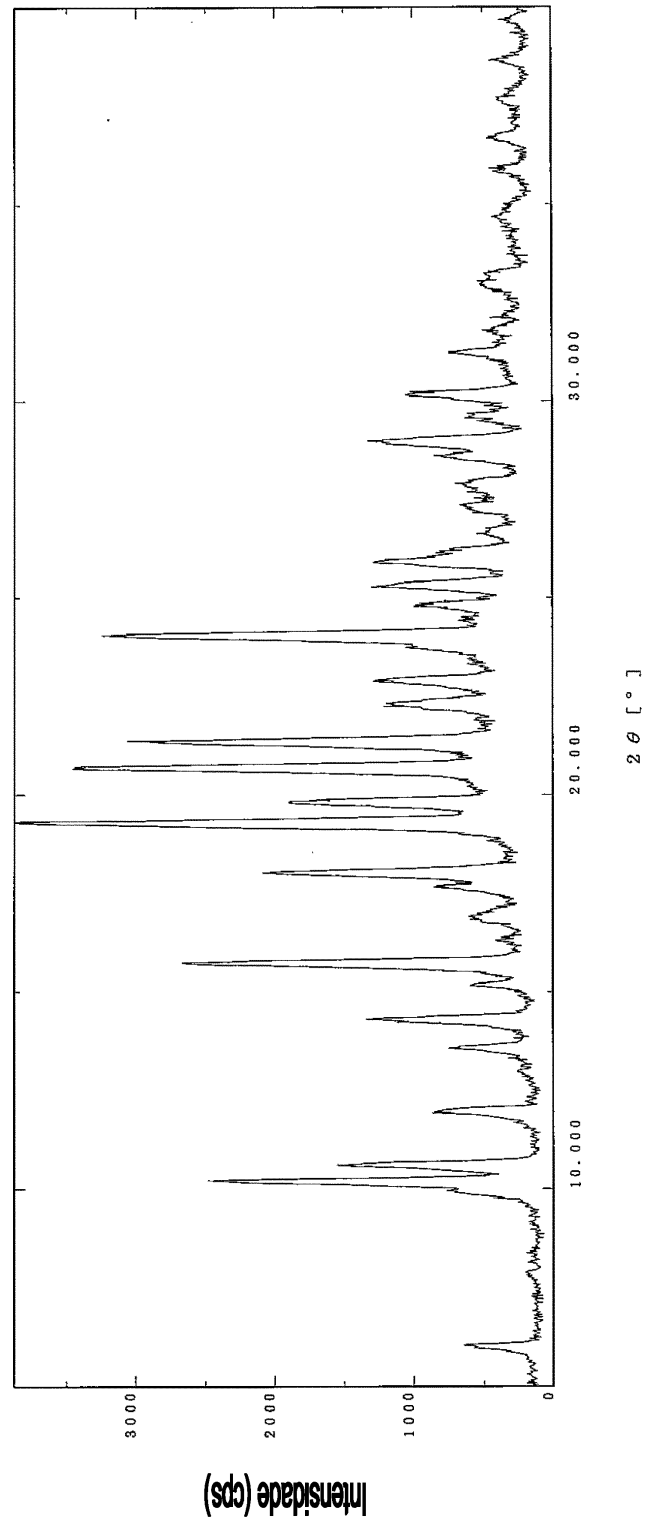


Figura 2

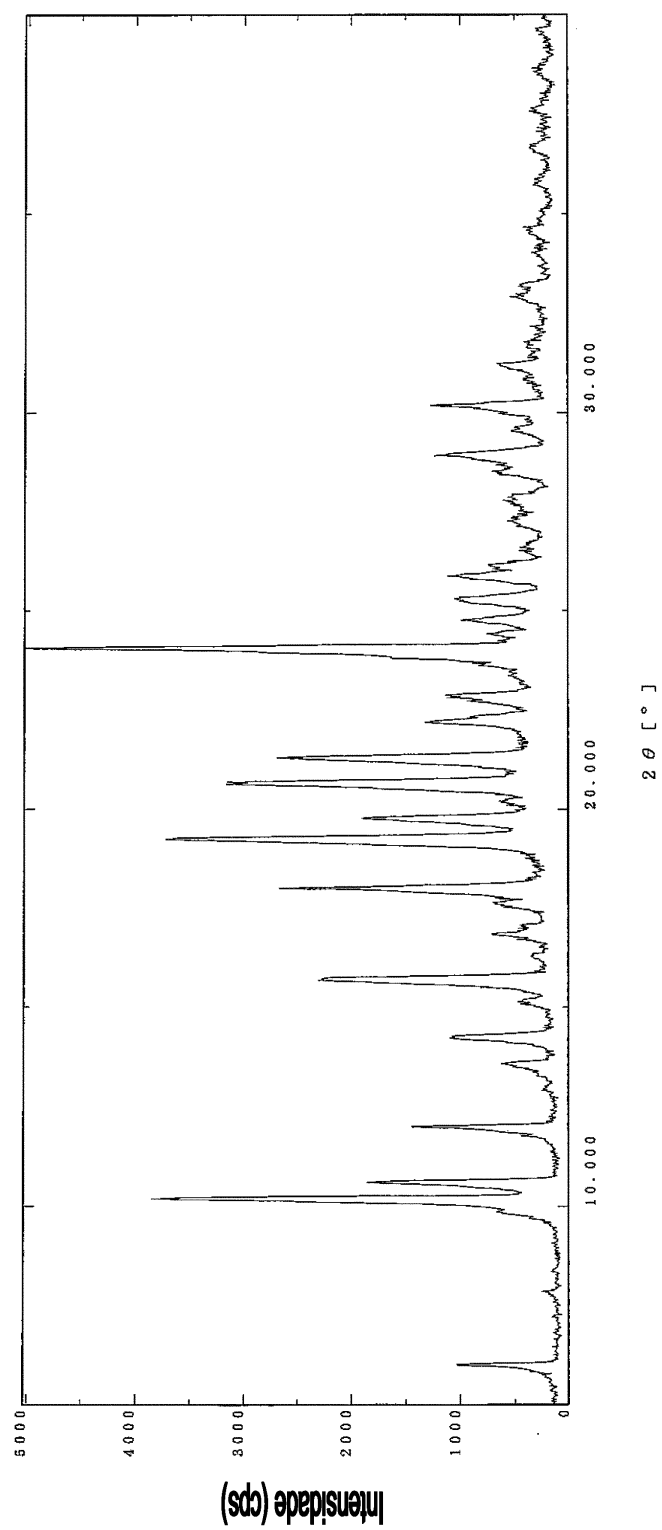


Figura 3

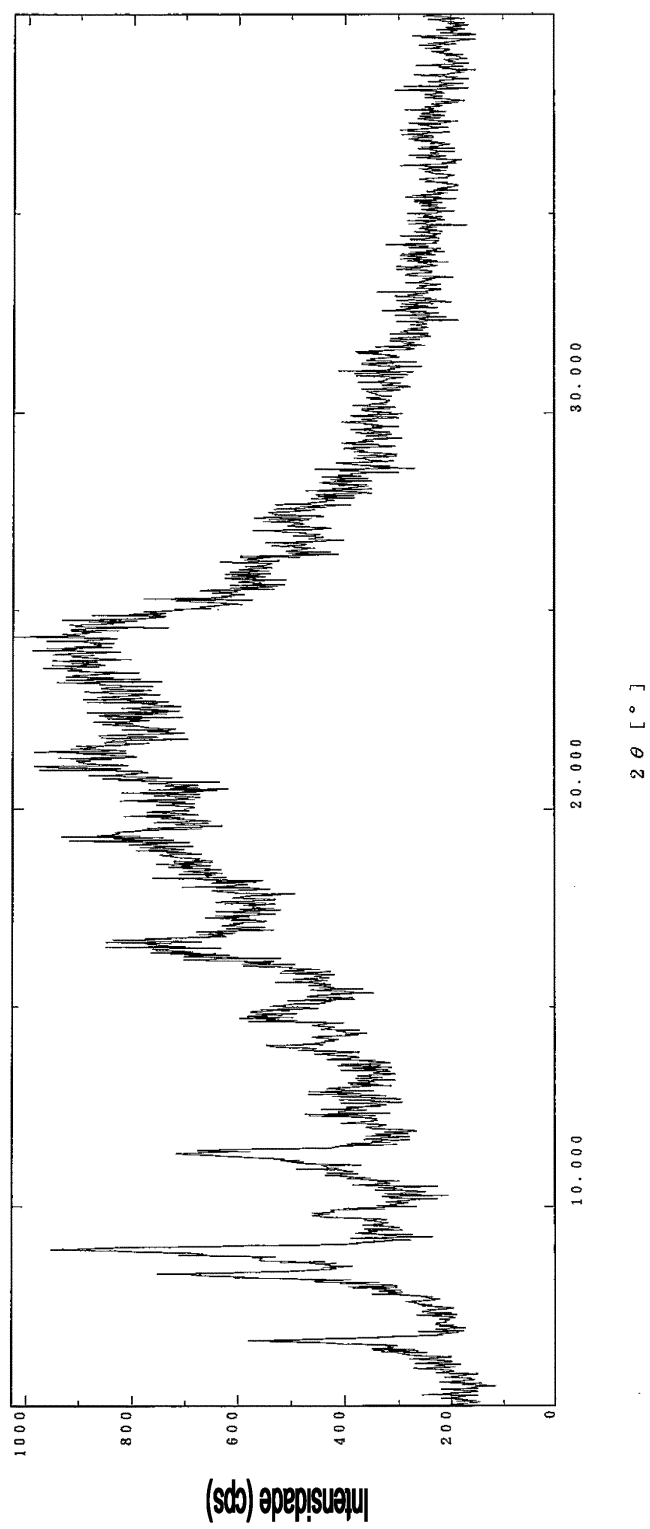


Figura 4

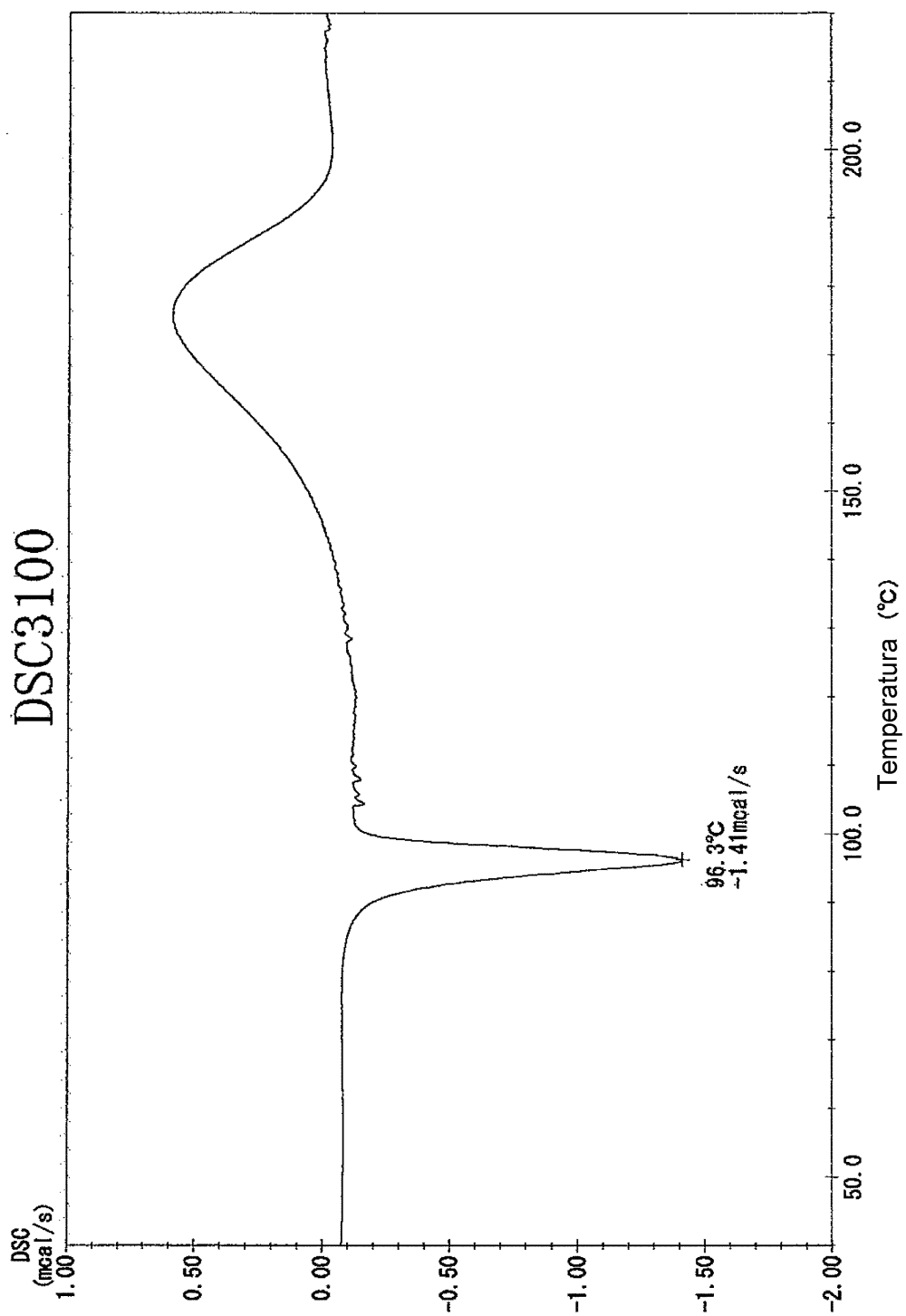


Figura 5

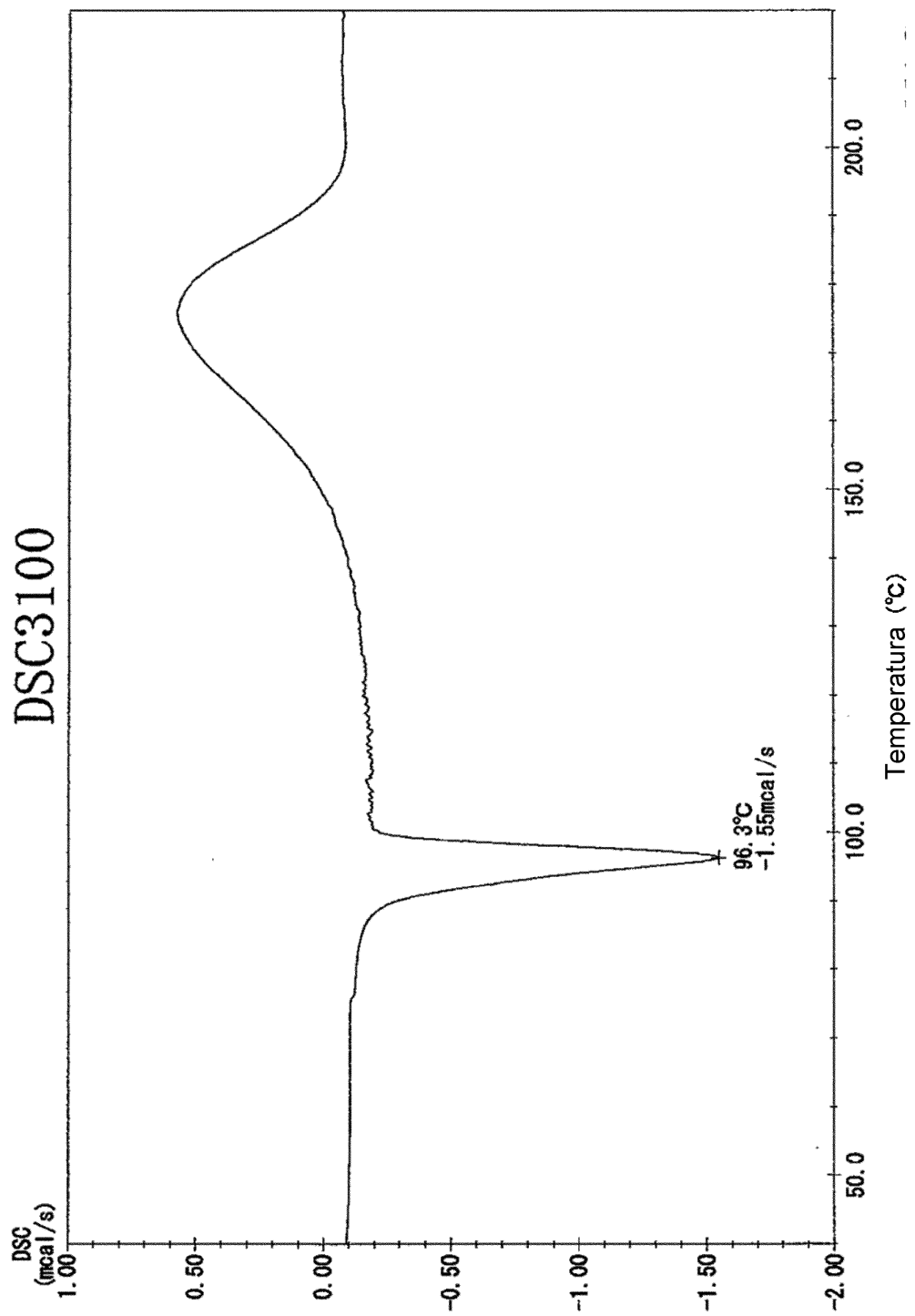


Figura 6

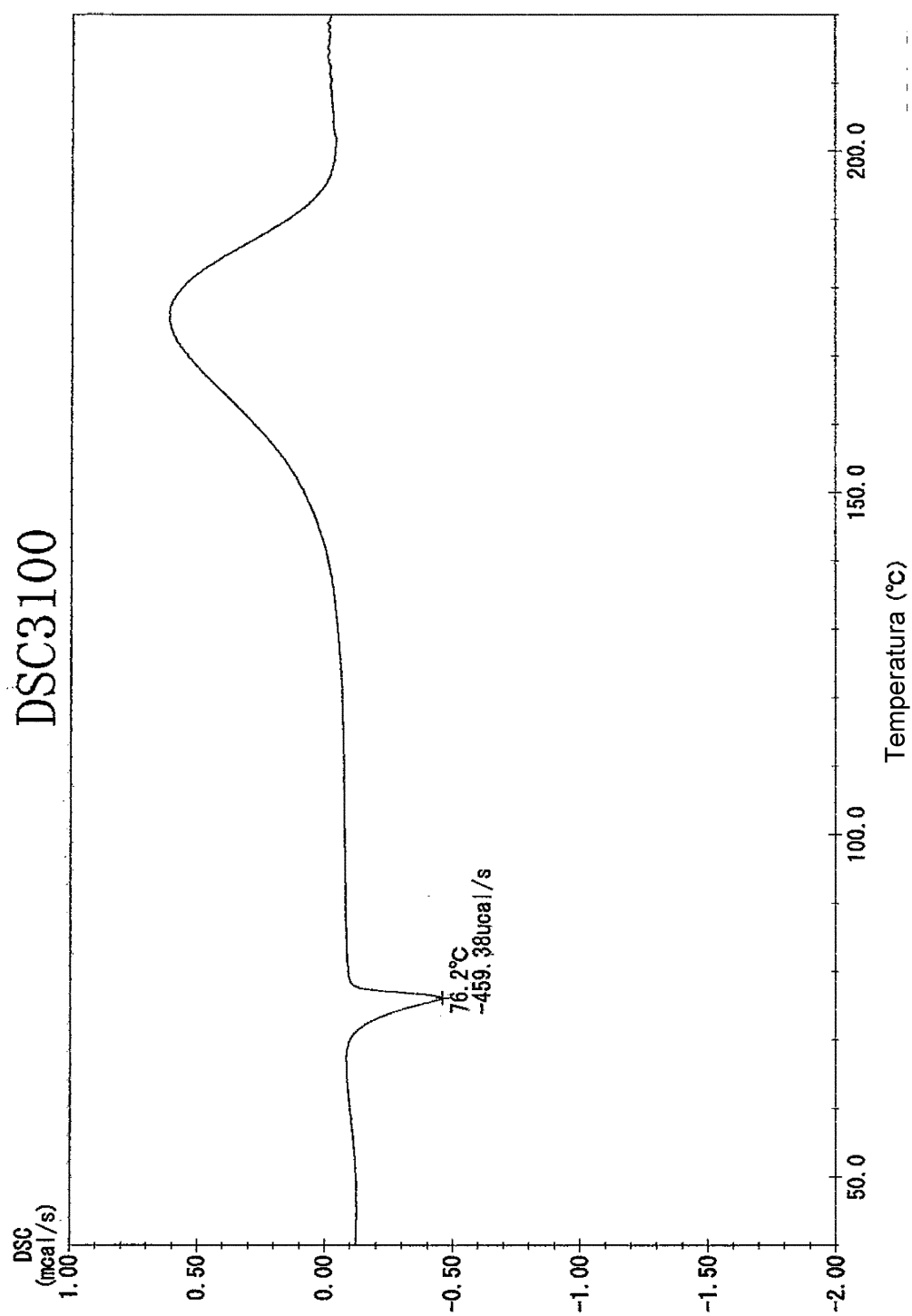


Figura 7

	Teor de Acetona
Exemplo 1	6,8%
Exemplo 2	6,8%
Exemplo de Referência	0,4%