



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 494**

51 Int. Cl.:
C07D 235/18 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05744422 .6**
96 Fecha de presentación : **10.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1748990**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

54 Título: **Proceso para la preparación de telmisartán.**

30 Prioridad: **11.05.2004 GB 0410471**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Cipla Ltd.**
289, Belasis Road, Mumbai Central
Mumbai 400 008, IN

72 Inventor/es: **Kankan, Rajendra Narayanrao;**
Rao, Dharmaraj Ramachandra;
Srinivas, Pathi L. y
Ravikumar, Puppala

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 308 494 T3

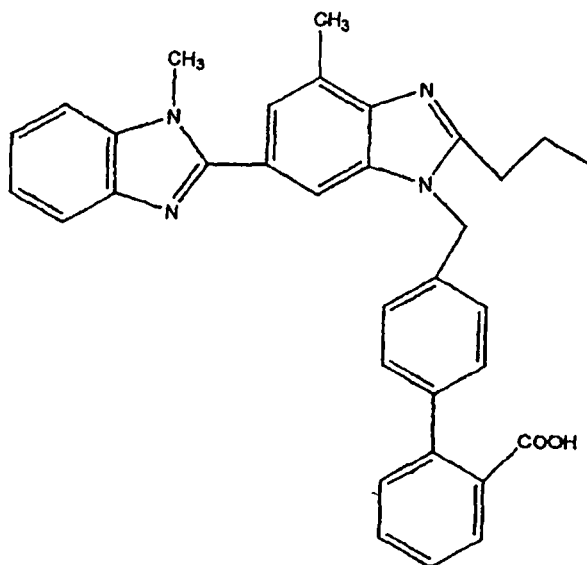
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de telmisartán.

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de telmisartán [ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metil-benzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil]-bifenil-2-carboxílico] en una síntesis en "un recipiente", que por lo tanto es sencilla y rentable y produce telmisartán con un gran rendimiento y calidad de producto.

10 El telmisartán se conoce a partir del documento EP 0502314B y tiene la siguiente estructura química de fórmula (I)



(I)

40 El telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II, que en virtud de sus propiedades farmacológicas es particularmente útil en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

La Patente China CN 1344172 describe la preparación de telmisartán en dos etapas: en concreto, condensación e hidrólisis.

45 El documento US 5591762 describe la preparación de telmisartán a partir de su éster butílico terciario. La hidrólisis se lleva a cabo usando ácido trifluoroacético en dimetilformamida a temperatura ambiente y se mantiene durante aproximadamente 12 horas. El producto bruto obtenido se purifica sobre una columna de gel de sílice y, por último, se cristaliza en acetona.

50 El documento US 2002/0094997 es una solicitud divisional del documento US 6358986. El documento US 2002/0094997 describen polimorfos de telmisartán, particularmente, la forma polimórfica B, mezclas polimórficas y su preparación. Por consiguiente, el telmisartán de Forma A se disuelve en una mezcla de disolventes que consisten en agua, ácido fórmico y un disolvente orgánico que es miscible con los mismos; la solución se calienta, seguido de destilación, y el telmisartán que contiene Forma A y Forma B se precipita a partir de la mezcla por adición de una base. La descripción se refiere además a la ventajas de la mezcla de Forma B polimórfica, por ejemplo, se puede filtrar fácilmente y tiene una baja tendencia a cargarse electrostáticamente. La descripción se refiere además al hecho de que la Forma A que se obtiene de acuerdo con la patente básica es difícil de filtrar, se caracteriza por un tiempo de secado muy largo y presenta una fuerte tendencia a cargarse electrostáticamente. Los dos polimorfos de telmisartán de Forma A y B, como se caracterizan mediante el documento US 2002/0094997, difieren considerablemente en su punto de fusión: la Forma B se funde a 183°C (determinado por DSC) y la Forma A a 269°C (determinado por DSC). Los polimorfos A y B también difieren en su espectro IR. El polimorfo A puro tiene una banda característica a 815 cm⁻¹ en el espectro IR. En el polimorfo B, esta oscilación cambia a 830 cm⁻¹.

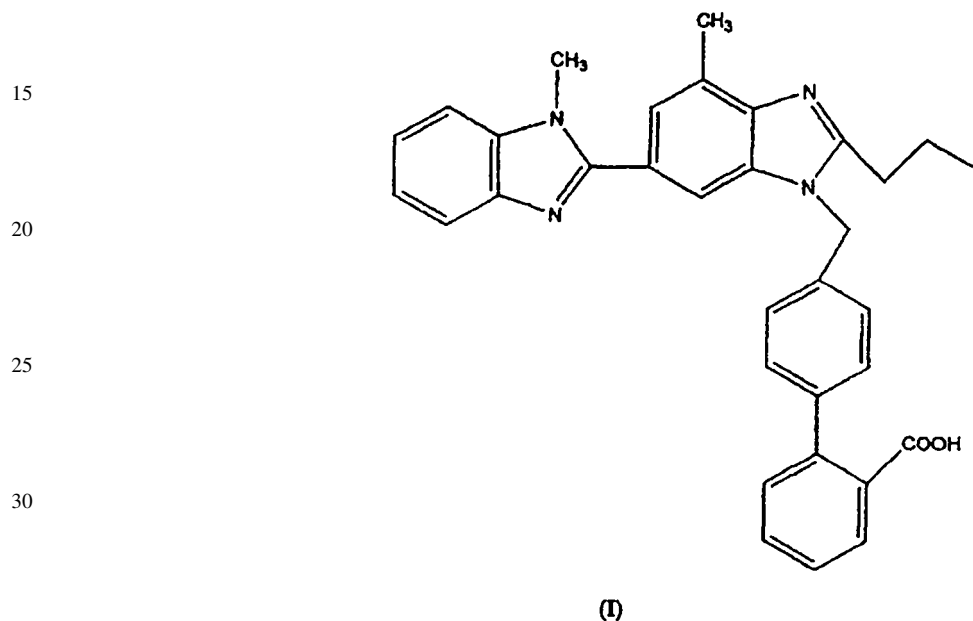
65 En todos los procesos de la técnica anterior, el telmisartán se prepara en dos o tres etapas, lo que requiere mucho tiempo, se pierde producto durante el aislamiento intermedio y así se obtiene un bajo rendimiento resultante del producto final. También se sugiere en la técnica anterior que el uso de dimetilformamida y carbonatos de metales alcalinos como disolvente daba como resultado la formación de dímeros, que también contribuía a un bajo rendimiento.

ES 2 308 494 T3

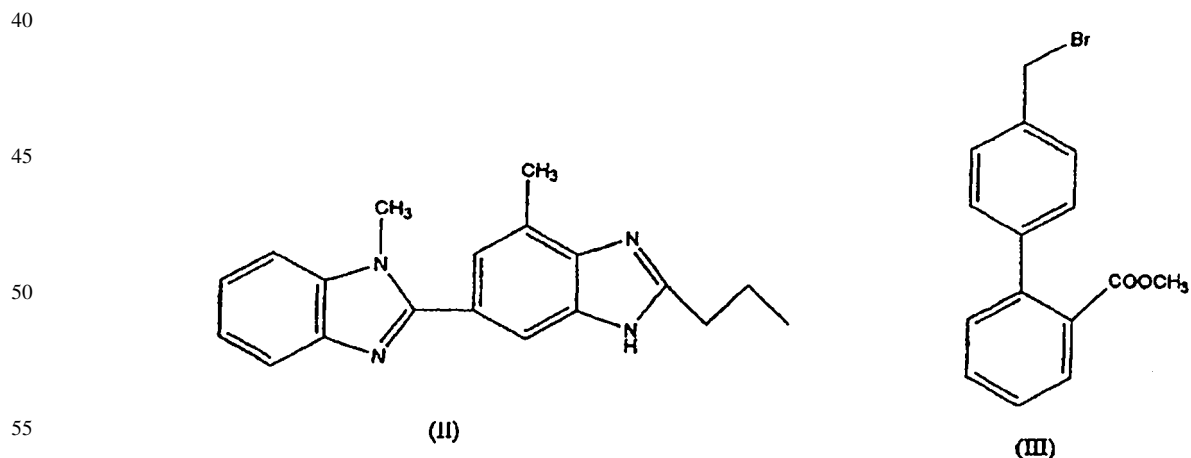
Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de telmisartán. En particular, un objetivo de la presente invención es preparar telmisartán en un proceso de una etapa, aumentando de este modo el rendimiento, disminuyendo el coste y evitando los problemas de filtración y de secado.

5 Sorprendentemente, se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que el telmisartán puede sintetizarse en una etapa a partir de los intermedios [1H-benzimidazol-2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2'-il)] y metil-4-(bromometil)bifenil-2-carboxilato.

10 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de telmisartán de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



40 caracterizado porque el 1H-benzimidazol-2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2'-il) de fórmula (II) y el metil-4-(bromometil)bifenil-2-carboxilato de fórmula (III) se someten a condensación e hidrólisis en una sola etapa (en otras palabras, una síntesis "en un recipiente"), seguido de ajuste del pH usando un ácido acuoso.



60 Los compuestos intermedios de fórmulas (II) y (III) se hacen reaccionar preferiblemente, de acuerdo con un proceso de la presente invención, en un disolvente polar aprótico en presencia de una base. Son bien conocidos en la técnica disolventes polares apróticos y pueden incluir, por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, prefiriéndose el uso de dimetilformamida o dimetilsulfóxido, especialmente de dimetilsulfóxido. Son bases preferidas para usar en un método de acuerdo con la presente invención hidróxidos de metales alcalinos.

65 Un proceso de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 a 80°C, prefiriéndose una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a 50°C. El tiempo de reacción para un proceso de acuerdo con la presente invención está típicamente en el intervalo de aproximadamente unos pocos minutos a unas pocas horas, dependiendo de la exotermicidad de la reacción. Después, el

ES 2 308 494 T3

telmisartán se aísla típicamente a partir de la masa de reacción por ajuste del pH usando ácidos acuosos, convenientemente, por ejemplo, el pH se ajusta para que esté en el intervalo de aproximadamente 3 a 4,5 usando ácido acético, opcionalmente seguido de extracción en un disolvente inmiscible en agua.

5 El telmisartán puede aislarse directamente después del ajuste del pH por filtración sin proceder a la extracción en un disolvente inmiscible en agua. Sin embargo, se prefiere el uso de la fase de extracción porque el telmisartán, como se obtiene directamente después del ajuste de pH, puede ser de naturaleza viscosa, dando como resultado por lo tanto propiedades de filtración lenta. Por lo tanto, es preferible extraer el telmisartán en un disolvente adecuado y aislarlo a partir de un no disolvente. Un disolvente inmiscible en agua preferido para la extracción puede ser cualquiera de
10 diclorometano, acetato de etilo, cloroformo o cualquier otro disolvente inmiscible en agua adecuado, prefiriéndose el uso de diclorometano. Después, la fase orgánica se concentra convenientemente y se aísla mediante la adición de un disolvente adecuado, tal como metanol, acetona, éter diisopropílico, acetonitrilo o acetato de isopropilo, prefiriéndose el uso de acetona.

15 El telmisartán, como se prepara y aísla (típicamente empleando acetona) por un proceso de acuerdo con la presente invención, comprende ventajosamente Forma A polimórfica fluida que, del mismo modo, puede estar caracterizada por el punto de fusión y las propiedades de IR que se han descrito anteriormente para la Forma A, como se define en el documento US 2002/0094997. Sin embargo, el telmisartán de Forma A, como se proporciona por la presente invención, se prefiere sobre el telmisartán de Forma A, como se prepara por métodos de la técnica anterior, en vista
20 de las propiedades de fluidez del telmisartán, como se proporciona por la presente invención, en comparación con las características de escasa fluidez del telmisartán de Forma A, como se proporciona por la técnica anterior, para el que la velocidad de filtración puede ser muy lenta.

El telmisartán de Forma A, como se prepara por un proceso de acuerdo con la presente invención, tiene ventajosamente una pureza de al menos aproximadamente el 97% y se obtiene típicamente en un rendimiento de aproximadamente el 80-88%.

La invención también puede comprender una purificación adicional del telmisartán, de tal modo que se consiga un compuesto altamente puro. Preferiblemente, el telmisartán se somete a purificación mediante su disolución en metanol
30 y una mezcla de amoniaco metanólico y su aislamiento. Preferiblemente, el aislamiento se realiza por ajuste del pH usando ácido acético, convenientemente a un pH de 3,5-4,0.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, puede ser deseable aislar el telmisartán como una sal farmacéuticamente aceptable, tal como la sal sódica o potásica de telmisartán. El telmisartán en forma de sal se aísla convenientemente a partir de la masa de reacción antes del ajuste del pH.
35

El telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene utilidad farmacéutica como un antagonista del receptor de angiotensina II y, en vista de la propiedades farmacológicas del mismo, el telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es adecuado para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca y, también, para el tratamiento de trastornos circulatorios periféricos isquémicos, isquemia de miocardio (angina),
40 para la prevención del desarrollo de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio y para el tratamiento de una nefropatía diabética, glaucoma, enfermedades gastrointestinales y enfermedades de la vejiga. En particular, el telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona por la presente invención, es útil para el tratamiento de la hipertensión.

45 El telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona por la presente invención, también es adecuado para el tratamiento de enfermedades pulmonares, por ejemplo, edema pulmonar y bronquitis crónica, para la prevención de la reestenosis arterial después de una angioplastia, para la prevención del engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos después de operaciones vasculares y para la prevención de la arteriosclerosis y de angiopatías diabéticas. En vista de los efectos de la angiotensina sobre la liberación de acetilcolina y dopamina en el cerebro, el telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se proporciona por la presente invención, también es adecuado para aliviar trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, depresión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, bulimia y trastornos de la función cognitiva.

55 La presente invención proporciona además un proceso para preparar una composición farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente, que padece o es susceptible a una patología que se previene, mejora o elimina mediante la administración de un antagonista del receptor de angiotensina II, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparado de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma.
60

Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es capaz de prevenir, mejorar o eliminar una patología para la que está indicada la administración de un antagonista del receptor de angiotensina II.
65

Por “composición farmacéuticamente aceptable” se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente es compatible con el telmisartán, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y no es perjudicial para el destinatario de la misma. Para este fin, el telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con

ES 2 308 494 T3

5 otras sustancias activas, tales como hipotensores, diuréticos y/o antagonistas del calcio, pueden incorporarse junto con uno o más vehículos y/o diluyentes convencionales inertes, por ejemplo, con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/poliethylenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasa dura o mezclas adecuadas de los mismos, en preparaciones farmacéuticas convencionales, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios recubiertos o no recubiertos.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mezclando telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la presente invención, con adyuvantes y/o diluyentes conocidos y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de preparación de comprimidos convencional. La forma de dosificación particular de telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se requiere para tratar una patología que se previene, mejora o elimina mediante la administración de un antagonista del receptor de angiotensina II, como se describe en la presente memoria, en un paciente, dependerá de la patología o afección en particular y de los síntomas y de la gravedad de los mismos. 15 La dosificación, las vías de administración y la frecuencia de la dosificación es mejor que las decida un médico.

La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo I

20 *Preparación de [ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico]*

25 Se añadieron 50 g de [1H-benzimidazol-2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2'-il)] a 200 ml de dimetil-sulfóxido y 50 g de hidróxido de potasio. A esto se añadieron 60 g de metil-4-(bromometil)bifenil-2-carboxilato a temperatura ambiente. El contenido se agitó durante 2 horas a 25-30°C, después se calentó a 40-50°C y se mantuvo durante 2 horas. Se añadieron aproximadamente 500 ml de agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4 con ácido acético. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua purificada, y se secó en condiciones de presión reducida a 50-60°C para dar 80 g (88%) del producto del título.

30 Ejemplo 2

Preparación de [ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico]

35 Se añadieron 50 g de [1H-benzimidazol-2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2'-il)] a 200 ml de dimetil-sulfóxido y 50 g de hidróxido de potasio. A esto se añadieron 60 g de metil-4-(bromometil)bifenil-2-carboxilato a temperatura ambiente. El contenido se agitó durante 2 horas a 25-30°C. El contenido se calentó a 40-50°C y se mantuvo durante 2 horas. Se añadieron aproximadamente 500 ml de agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético hasta un pH de 3,8, se extrajo dos veces con 250 ml de diclorometano y los extractos combinados se concentraron y se aislaron por filtración después de la adición de 300 ml de acetona, y se secaron en condiciones de presión reducida a 50-60°C para dar 75 g (80%) del producto del título. 40

Ejemplo 3

45 *Preparación de [ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico]*

50 Se añadieron 50 g de [1H-benzimidazol-2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2'-il)] a 200 ml de dimetil-sulfóxido y 50 g de hidróxido de sodio. A esto se añadieron 60 g de metil-4-(bromometil)bifenil-2-carboxilato a temperatura ambiente. El contenido se agitó durante 2 horas a 25-30°C y después se calentó a 40-50°C y se mantuvo durante 2 horas. Se añadieron aproximadamente 500 ml de agua a la mezcla de reacción y se acidificó con ácido acético hasta un pH de 4,2, se extrajo dos veces con 250 ml de diclorometano y los extractos combinados se concentraron y se aislaron por filtración después de la adición de 300 ml de acetona, y se secaron en condiciones de presión reducida 50-60°C para dar 75,0 g (80%) del compuesto del título. 55

Ejemplo 4

Purificación de [ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico]

60 Se añadieron 50 g de [ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico] (obtenido de acuerdo con cualquiera de los Ejemplos 1, 2 ó 3) a 500 ml de metanol. A esto se añadieron lentamente 50 ml de amoníaco metanólico (10-15%) a 25-30°C. El contenido se agitó durante 30 minutos a 25-30°C. Se añadieron aproximadamente 3 g de carbón vegetal y se agitó a 25-30°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Hyflo lavado con metanol. El pH del filtrado transparente se ajustó a 3,5-4,0 usando ácido acético. El contenido se agitó a 20-30°C durante 1 hora. Se aisló telmisartán puro por filtración, y se secó en condiciones de presión reducida a 50-60°C para dar 45 g (90%) del producto del título con una pureza por HPLC de aproximadamente el 99,3%. 65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de telmisartán de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

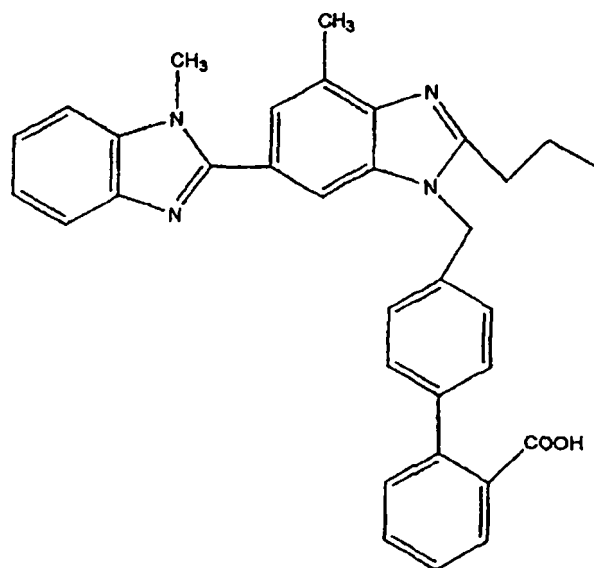
5

10

15

20

25



(I)

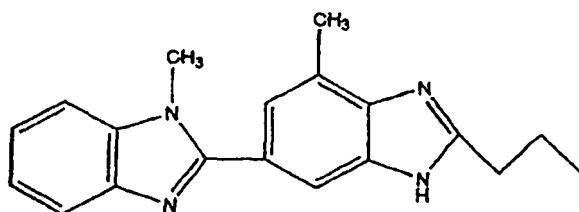
30

caracterizado porque el 1H-benzimidazol-2-n-propil-4-metil-6-(1'-metilbenzimidazol-2'-il) de fórmula (II) y el metil-4-(bromometil)bifenil-2-carboxilato de fórmula (III) se someten a condensación e hidrólisis en una sola etapa

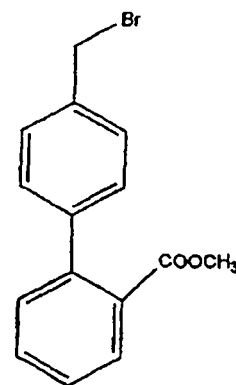
35

40

45



(II)



(III)

50

seguida de ajuste del pH usando un ácido acuoso.

55

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los compuestos intermedios de fórmulas (II) y (III) se hacen reaccionar en un disolvente polar aprótico en presencia de una base.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho disolvente polar aprótico se selecciona del grupo constituido por dimetilacetamida, dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

60

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho disolvente polar aprótico es dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho disolvente polar aprótico es dimetilsulfóxido.

65

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicha base es un hidróxido de metal alcalino.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 a 80°C.

ES 2 308 494 T3

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, que se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a 50°C.

5 9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho pH se ajusta para que esté en el intervalo de aproximadamente 3 a 4,5.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho ácido acuoso es ácido acético.

10 11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se aísla por filtración directamente después del ajuste de pH mediante dicho ácido.

15 12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que además del ajuste de pH el telmisartán se extrae en un disolvente inmiscible en agua adecuado y después se aísla a partir de un no disolvente.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho disolvente inmiscible en agua se selecciona del grupo constituido por diclorometano, acetato de etilo y cloroformo.

20 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho disolvente inmiscible en agua es diclorometano.

15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que dicho no disolvente se selecciona del grupo constituido por metanol, acetona, éter diisopropílico, acetonitrilo y acetato de isopropilo.

25 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho no disolvente es acetona.

17. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el telmisartán se aísla como un ácido libre.

30 18. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el telmisartán se aísla como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el telmisartán se aísla como la sal sódica o potásica del mismo.

35 20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que prepara telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una pureza de al menos aproximadamente el 97%.

40 21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que prepara telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un rendimiento de aproximadamente el 80-88%.

45 22. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que prepara telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como telmisartán de Forma A, que se funde a 269°C (determinado por DSC) y tiene una banda característica a 815 cm⁻¹ en el espectro IR.

50 23. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende telmisartán, comprendiendo el proceso preparar telmisartán de acuerdo con un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y usar el telmisartán preparado de este modo para preparar dicha composición farmacéutica.

50

55

60

65