

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0613129-8 A2**

(22) Data de Depósito: 10/07/2006
(43) Data da Publicação: 21/12/2010
(RPI 2085)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 257/04

(54) Título: **SAIS DE METAL DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO**

(30) Prioridade Unionista: 11/07/2005 GB 0514206.2

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

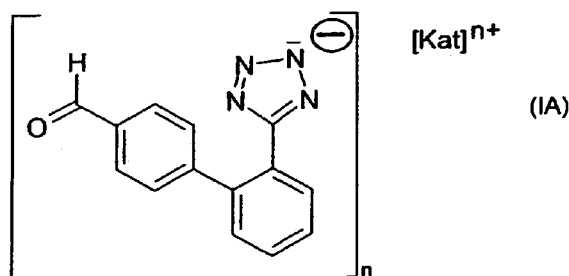
(72) Inventor(es): Dominique Grimler, Gottfried Sedelmeier

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006730 de 10/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/006531 de 18/01/2007

(57) Resumo: SAIS DE METAL DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO. A presente invenção refere-se a um método ou processo para a fabricação de agentes redutores da pressão sanguínea, tal como valsartan, a novos intermediários bem como às etapas de processo na referida síntese. O método ou processo se inicia via os novos sais intermediários de fórmula (IA), ou um tautômetro dos mesmos, em que $[Kat]^n+$ é um cátion e n é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SAIS DE METAL DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO".

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

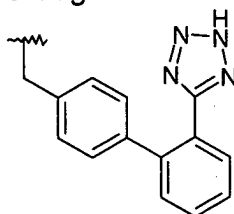
A presente invenção refere-se a um método ou processo para a
5 fabricação de agentes redutores da pressão sangüínea, tal como valsartan, novos intermediários bem como etapas de processo na referida síntese.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A enzima conversora da angiotensina (ACE) catalisa a hidrólise do decapeptídeo Angiotensina I ao octapeptídeo Angiotensina II. Este último
10 mo contribui para uma série de mecanismos fisiológicos que conduzem à elevação da pressão sangüínea. Muitos desses mecanismos são iniciados pela ligação da Angiotensina II com o receptor da Angiotensina AT₁.

É conhecida uma série de inibidores da ligação da Angiotensina II a este receptor - por exemplo, valsartan, losartan, irbestan, candersartan
15 cilexetil, tasosartan, telmisartan, eprosartan, zolasartan e saprisartan. Através do bloqueio da ligação e assim da ativação do receptor AT₁, esses compostos ativos são capazes de reduzir a pressão sangüínea. Esses e outros compostos comparáveis são, portanto, comumente referidos como antagonistas do receptor da Angiotensina II ou mais recentemente como bloquea-
20 dores do receptor da angiotensina (ARBs).

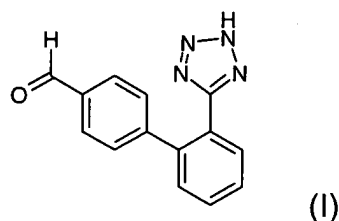
Com exceção do telmisartan, eprosartan e saprisartan, os compostos mencionados compartilham uma característica estrutural comum na forma de um farmacóforo com a seguinte fórmula parcial A,



onde a linha ondulada indica o local de ligação ao resto da mo-
25 lécula (que podem estar também presentes na forma tautomérica, quer em equilíbrio ou totalmente, com o hidrogênio no anel de tetrazolila na posição 1 ao invés de na posição 2 daquele anel; o mesmo também é verdadeiro para qualquer composto mencionado abaixo onde tal tautomerismo seja possível

e não será, portanto, especificamente mencionado em qualquer caso).

O pedido PCT WO 05/014602 A1 descreve um processo de fabricação de intermediários úteis na síntese desta porção comum e dos compostos farmacologicamente ativos finais, tais como os ARBs mencionados acima, por exemplo, valsartan. Lá, é descrita a síntese de um aldeído de fórmula I,



que é posteriormente reagido com várias substâncias farmacologicamente ativas tais como os ARBs, por exemplo, valsartan, diretamente ou via uma ou mais das etapas de reação e intermediários adicionais.

Em uma reação descrita em WO 2005/014602, o produto bruto de fórmula I que pode ser obtido após oxidação do precursor de hidroximetila ao aldeído de fórmula I é usado em uma aminação redutora subsequente, por exemplo, com L-valina.

Quando o aldeído de fórmula I for produzido e usado na etapa de reação subsequente, este, no caso de produção em escala industrial, compreende uma grande quantidade de água, isto é, até agora tem sido considerado como conveniente usar o referido aldeído na forma "úmida".

Um problema a ser resolvido pela presente invenção é o de descobrir um processo e/ou intermediários ainda mais aperfeiçoados que propiciem um processo aperfeiçoado de fabricação de ARBs, especialmente valsartan, que é especialmente útil para os processos de fabricação em uma escala industrial.

DESCRIÇÃO GERAL DA INVENÇÃO

Foi descoberto surpreendentemente agora que o processo conduzido mais vantajosamente pelo uso de sais do aldeído de fórmula I que permite muito mais convenientemente o uso do aldeído na forma seca. Isto permite uma melhor produção em larga escala industrial e mesmo melhor manuseio neste processo de fabricação. O uso de sais do composto de fór-

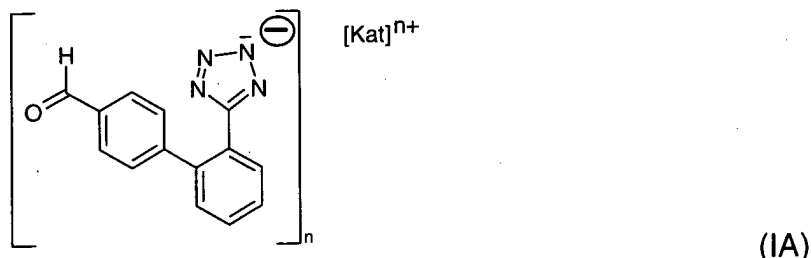
mula I torna possível a fabricação de produtos farmacêuticos compreendendo um farmacóforo de fórmula A mostrado acima através de um processo de acordo com a invenção que compreende a fabricação de um intermediário de fórmula I como ânion com um cátion e assim na forma de um sal, especialmente de fórmula IA mostrado abaixo.

Tais sais são muito estáveis, podem ser secos muito convenientemente e seu uso na forma seca na etapa subsequente propicia um processo muito bem definido, conduzindo a quantidades muito baixas de impurezas tais como materiais de partida nos intermediários subsequentes e facilitando assim o uso desses intermediários subsequentes na síntese dos produtos finais.

Os sais de um aldeído de fórmula I podem ser secos, manuseados, estocados, transportados, processados e/ou reagidos em grandes quantidades. Eles propiciam reações subsequentes, por exemplo, através de aminação redutora conforme descrito acima e abaixo, um melhor rendimento e/ou qualidade do produto consecutivo que pode ser obtido, facilitando assim projeto de processo econômico e ecologicamente aperfeiçoado (pois são requeridos menos subprodutos e, portanto, menos desperdício e energia (por exemplo, para elaboração)). Assim eles contribuem para um processo seguro e vantajoso.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a um processo ou método para a fabricação de um sal de um aldeído de fórmula IA,



ou um tautômero do mesmo, em que $[Kat]^{n+}$ é um cátion e n é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, preferencialmente 1, 2 ou 3, compreendendo a formação e isolamento do referido sal de uma solução compreendendo um composto de fórmula I conforme mostrado acima e um material fornecedor de cátions.

[Kat]ⁿ⁺ é preferencialmente um cátion selecionado de pelo menos um de cátions de metais alcali, tais como lítio, sódio, potássio, rubídio ou cézio (n = 1), cátions de metais alcalinos-terrosos, tais como magnésio, cálcio, estrôncio ou bário (n = 2), cátions de alumínio, cátions de índio e cátions de gálio, um cátion de outros metais da tabela periódica dos elementos, tais como molibdênio, tungstênio, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, e cátions de amônio não substituído ou substituído, por exemplo, o íon amônio, cátions de amônio substituído, tais como os cátions de amônio mono, di, tri ou preferencialmente tetrassubstituído onde os substituintes são preferencialmente porções orgânicas ligadas via um átomo de carbono e pode, por exemplo, ser selecionados de alquila, tal como C₁-C₂₀-alquila, arila, tal como arila bi ou tricíclica com 6 a 20 átomos no anel, aril-alquila, em que arila e alquila são preferencialmente conforme recém- definidas, cicloalquila, tal como C₃-C₁₂-cicloalquila, cicloalquila-alquila, em que cicloalquila e alquila são preferencialmente conforme recém definidas, heterociclila em que a heterociclila é um anel mono, bi ou tricíclico insaturado, parcialmente saturado ou totalmente saturado tendo 3 a 20 átomos no anel e pelo menos um, preferencialmente até três, átomos do anel são heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio ou preferencialmente de oxigênio ou enxofre, heterociclila-alquila em que heterociclila e alquila são preferencialmente conforme recém-definidas, ou o nitrogênio do amônio pode ser parte de um anel, por exemplo, como parte de um heterociclo, por exemplo, uma anel mono, bi ou tricíclico insaturado, parcialmente saturado ou totalmente saturado tendo 3 a 20 átomos no anel em que pelo menos um, preferencialmente até três, átomos do anel são heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, com a condição de que esteja presente pelo menos um nitrogênio do anel.

Um material fornecedor de cátions pode ser qualquer tipo de sal ou uma resina trocadora de cátions; preferido como um sal é um sal básico de um metal (especialmente um formando um cátion [Kat]ⁿ⁺ conforme descrito como preferido acima) ou cátion de amônio não substituído ou substituído (especialmente conforme descrito para um cátion [Kat]ⁿ⁺ conforme preferido

acima), especialmente um sal de adição de ácido de um ácido orgânico ou inorgânico fraco, por exemplo, de um ácido carbônico, um fosfato ou especialmente um carbonato, ou mais preferencialmente um sal de hidróxido ou de alcoolato. Como ânion em um sal de alcoolato, são preferidos o ânion de um

5 álcool aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclico-alifático ou preferencialmente um álcool alifático, cada um dos quais pode ter até 20, mais preferencialmente até 7 átomos de carbono, por exemplo, o ânion de um álcool alquílico com até 20, preferencialmente até sete átomos de carbono, mais preferencialmente, por exemplo, o ânion de metanol ou etanol. Um material

10 fornecedor de cátions pode ser também um metal que seja capaz de reagir com o próton de tetrazolila, tais como lítio, sódio ou potássio, ou um hidreto de metal tais como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de cálcio ou hidreto de alumínio.

Uma solução compreendendo um composto de fórmula I conforme mostrado acima e um material fornecedor de cátions compreende pelo

15 menos um solvente, mais preferencialmente um solvente orgânico.

A formação do sal de fórmula IA ocorre preferencialmente dissolvendo-se um composto de fórmula I e um material formador de cátions em um ou mais solventes ou diluentes que os dissolvem, pode ocorrer a

20 temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo, em uma faixa de temperatura de cerca de -100°C a cerca de 190°C , preferencialmente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C , por exemplo, de -80 a -60°C , a temperatura ambiente, a de -20 a 40°C ou na temperatura de refluxo, sob vácuo, por exemplo, por concentração da solução por remoção de

25 solvente, ou e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo, sob atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Durante a dissolução, em adição a uma dissociação de cátion e ânion, um material formador de cátions pode mudar parcial ou completamente - por exemplo, em uma solução aquosa, a adição de um alcoolato de um

30 cátion pode resultar na formação do álcool e dos ânions de hidroxila. Preferencialmente, o solvente é escolhido de tal modo que não ocorra reação.

Os solventes podem ser selecionados incluindo aqueles especi-

ficamente mencionados (por exemplo, nos Exemplos) ou, por exemplo, água, ou preferencialmente solventes orgânicos, por exemplo, ésteres, tais como alcanóatos inferiores de alquila inferior, éteres tais como, éteres alifáticos, por exemplo, dietil éter, ou éteres cíclicos, por exemplo, tetraidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como tolueno ou xileno, nitrilas, tal como acetonitrila, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, clorobenzeno, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano ou clorofórmio, amidas de ácidos, tais como dimetilformamida ou dimetil acetamida, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como cicloexano, hexano ou isopentano, ou preferencialmente álcoois, tais como metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, ou misturas de dois ou mais de tais solventes. Tais solventes ou misturas de solvente podem ser também usados na elaboração.

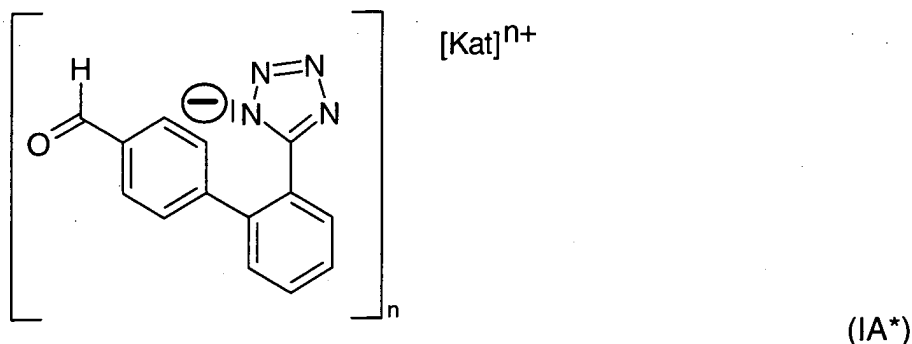
A reação e a formação do sal podem ocorrer diretamente na solução, resultando, por exemplo, na precipitação de um sal de fórmula IA, e/ou pode ocorrer durante a separação, por exemplo, durante a evaporação ou similar, ou de ambos (por exemplo, durante a concentração a um volume menor).

A separação de um sal da fórmula pode ser realizada sob condições de reação que são de per se conhecidas e pode seguir as etapas e procedimentos costumeiros, por exemplo, selecionados do grupo compreendendo, mas não limitado a, distribuição (por exemplo, extração), neutralização, cristalização, recristalização, digestão, cromatografia, evaporação, secagem, filtração, lavagem, centrifugação e similares. As de máxima preferência são a evaporação parcial ou completa de um ou mais solventes presentes, a adição de solventes menos polares a uma mistura com solventes mais polares (por exemplo, a adição de um éter, tal como dietil éter ou terc-butilmetil éter a um álcool, tal como metanol ou etanol), e/ou cristalização (com ou sem adição de cristais semente).

É possível também combinar duas ou mais etapas, por exemplo, a fim de obter um sal de fórmula IA mais puro. Por exemplo, uma primeira etapa de separação pode ser seguida por recristalização de um solvente apropriado, por exemplo, um álcool, tal como isopropanol.

A invenção refere-se também a um sal de fórmula IA conforme apresentado acima como tal, ou um tautômero do mesmo.

O sal de um composto de fórmula I é, na fórmula IA, representado principalmente para exibir a sua estequiometria e não pretendido representar a estrutura em detalhe. Assim, a fórmula IA não exclui a possibilidade de que diferentes formas tautoméricas de um composto da fórmula estejam presentes (quer em equilíbrio ou sozinhas), tal como uma forma com a fórmula IA*:



Um sal de fórmula IA pode incluir adicionalmente quantidades traços de impurezas costumeiras, em adição certas quantidades de um solvente (preferencialmente outro que não água) (ligado como solvato e/ou em outra forma), do composto livre de fórmula I e/ou do material fornecedor de cátions podem estar presentes, por exemplo, até 20%, preferencialmente até 5%. Mais preferencialmente, o sal de fórmula IA é isolado na forma substancialmente pura.

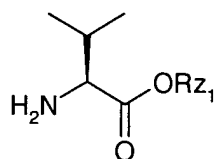
A invenção refere-se também ao uso de um sal de fórmula IA no processo de fabricação de um produto farmacêutico, especialmente um ARB, mais especialmente valsartan, bem como um processo ou método correspondente.

As correspondentes etapas de reações podem ser derivadas da descrição geral ou dos exemplos em WO 2005/014602 que, neste aspecto, especialmente com relação à fabricação de valsartan (quer nos exemplos ou na descrição geral) é incorporada por referência junto a este relatório.

Por exemplo, na produção de valsartan, ou um sal do mesmo,

a) um sal de fórmula IA pode ser reagido com o derivado de va-

lina de fórmula IV,

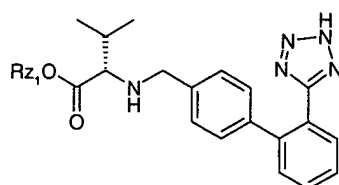


(IV)

ou um sal do mesmo, em que Rz_1 é hidrogênio ou um grupo protetor de carboxi, sob condições de aminação redutora;

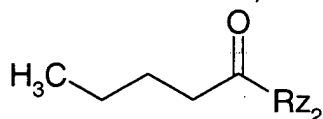
b) seguido de acilação de um composto resultante de fórmula

5 (V),



(V)

em que Rz_1 é conforme definido para um composto de fórmula IV, ou um sal do mesmo, com um composto de fórmula VI



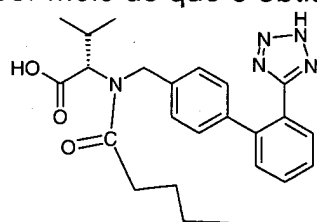
(VI)

em que Rz_1 é um grupo de ativação;

e remoção de qualquer/qualquer grupo(s) protetor(es) presen-

10 te(s)

por meio do que é obtido um composto de fórmula VII



(VII)

(valsartan = ácido (S)-3-metil-2-{pentanoil[2'-1H-tetrazol-5-il]bifenil-4-il-metil}-amino}-butírico e/ou um tautômero do mesmo, ou um sal do mesmo (por exemplo, uma sal de metal alcalino-terroso, tal como um sal de magnésio ou cálcio, vide US 2005/0101652 que é incorporado por referência neste relatório especialmente com relação a formação de sal e os sais de valsartan);

e se desejado, converter um composto de fórmula VII livre em um sal do mesmo ou um sal no composto livre ou em um diferente sal do

mesmo.

A aminação redutora sob a) é realizada na presença de um agente redutor. Um agente redutor adequado é, por exemplo, um boroidreto ou hidrogênio ou um doador de hidrogênio ambos na presença de um catalisador de hidrogenação, ou uma selenida ou silano adequado.

A aminação redutora ocorre em duas etapas via a aldimina correspondente (Schiff Base) e sua subsequente redução, e é possível formar primeiro a aldimina, isolá-la e reduzi-la então a um composto de fórmula V, ou um sal do mesmo, ou realizar ambas a formação e a redução da aldimina sem separação da aldimina.

As condições e materiais adequados, por exemplo, agentes redutores, tais como aqueles mencionados acima, as condições de reação correspondentes, tais como solvente e temperaturas apropriadas, bem como grupos protetores Rz_1 adequados são preferencialmente conforme descritos em WO 05/014602 que, neste aspecto, é incorporado por referência junto a este relatório.

A acilação sob b) ocorre preferencialmente na presença de uma base adequada.

As condições e materiais adequados, por exemplo, bases adequadas, condições de reação adequadas, tais como solventes e temperaturas apropriadas, bem como grupos ativadores Rz_2 adequados são preferencialmente conforme descritos em WO 05/014602 que, especialmente sob este aspecto, é incorporado por referência junto a este relatório.

A remoção de um(ns) grupo(s) protetor(es) pode ocorrer sob condições conhecidas na técnica. Por exemplo, a remoção pode ocorrer conforme descrito em J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, em T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakub-

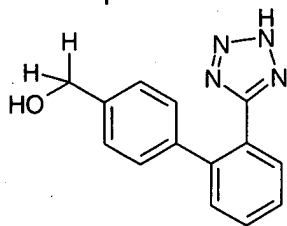
ke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica dos grupos protetores é que eles podem ser prontamente removidos (isto é, sem a ocorrência de reação secundárias indesejadas), por exemplo, por solvólise, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas (por exemplo, por clivagem enzimática). Diferentes grupos protetores podem ser selecionados de tal modo que eles possam ser seletivamente removidos em diferentes etapas enquanto outros grupos protetores permanecem intactos. As alternativas correspondentes podem ser prontamente selecionadas pela pessoa versada na técnica daquelas dadas nos trabalhos de referência padrão mencionados acima ou na descrição ou especialmente conforme descrito em WO 05/014602, que é incorporado junto a este relatório, especialmente com relação à remoção dos grupos protetores (especialmente Rz_1), por referência.

Um grupo ativador Rz_2 pode, por exemplo, ser um grupo ativador que seja usado no campo da química de peptídeos, tais como halo, por exemplo, cloro, flúor ou bromo, C_1 - C_7 -alquiltio, por exemplo, metiltio, etiltio ou terc-butil-tio; piridiltio tal como 2-piridiltio; imidazolila tal como 1-imidazolila; benzotiazolil-óxi, tal como benzotiazolil-2-óxi; benzotriazolil-óxi tal como benzotriazolil-1-óxi; C_2 - C_8 -alcanoilóxi, tal como butiroilóxi ou pivaloilóxi; ou 2,5-dioxo-pirrolidinil-1-óxi; a ativação pode ocorrer também in situ usando reagentes de ativação costumeiros na presença de um ácido correspondendo ao composto de fórmula VI.

Em uma modalidade preferida, uma reação de acordo com a invenção, quer levando a um sal de fórmula IA ou a um produto farmacêutico, compreende em adição uma etapa de reação que leva a um composto de fórmula I que pode então ser isolado na forma bruta e/ou diretamente reagido de acordo com a invenção formando e isolando um sal de fórmula IA.

Por exemplo, um composto de fórmula I pode ser obtido oxidan-

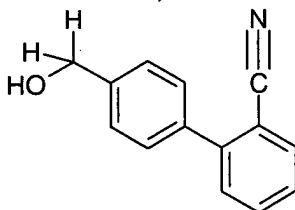
do-se um composto de hidroximetila de fórmula II,



(II)

ou um sal do mesmo a um composto de fórmula I que pode então, no mesmo vaso de reação ou após separação do material bruto, ser reagido de acordo com a presente invenção a um sal de fórmula IA. A oxidação ocorre na presença de um agente oxidante adequado, por exemplo, um hipoclorito de metal alcali (tais como lítio, sódio ou potássio), um "TEMPO" ou um análogo ou um agente oxidante selecionado do grupo consistindo em HNO₂, HNO₃, ou anidridos dos mesmos, e peroxidissulfatos, em solventes apropriados e em temperaturas apropriadas, por exemplo, conforme descrito em WO 05/014602. Um sal de um composto de fórmula II pode ser um sal do ânion correspondente com um cátion de metal [Kat]ⁿ⁺ conforme descrito para um sal de fórmula IA. Tal sal de um composto de fórmula II forma também uma modalidade da presente invenção. Ele pode ser fabricado de modo análogo a um sal de um composto de fórmula IA através de métodos tais como aqueles descritos acima ou abaixo.

Um composto de fórmula II pode ser preferencialmente obtido reagindo-se uma cianida de fórmula III,



com uma azida de fórmula (R₁)(R₂)-M-N₃ em que R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um resíduo orgânico, especialmente C₁-C₈-alquila, tais como metila, etila, n-propila, i-propila, isobutila, terc-butila ou n-octila; C₃-C₇-alquenila, tal como alila ou crotila; C₃-C₇-cicloalquila, tal como cicloexila; fenil-C₁-C₄-alquila, tal como benzila ou 2-fenetila; fenil-C₂-C₅-alquenila, tal como cinamila; C₃-C₈-cicloalquil-C₁-C₈-alquila, tal como ciclopropilmetila ou ciclohexilmetila; ou fenil-C₂-C₅-

alquenila; e M é boro ou alumínio. Esta cicloadição [2+3] produz um composto de fórmula II, ou um sal do mesmo que pode ser também formado de um composto livre através de métodos análogos àqueles descritos para a formação de um sal de fórmula IA.

5 Os significados preferidos para R₁, R₂ e M, bem como as condições de reação preferidas, tais como razões molares, solventes e temperaturas de reação, podem ser derivadas de WO 05/014602, que, preferencialmente neste aspecto, é incorporado por referência junto a este relatório.

10 Preferencialmente, a formação do anel de tetrazol para obter um composto de fórmula II, ou um sal do mesmo, e a oxidação a um composto de fórmula I ocorrem em seqüência em um vaso.

Todas as etapas de reação, exceto aquelas para a fabricação de um sal de fórmula IA, bem como as condições de reação preferidas para essas etapas de reação, podem ser também derivadas da descrição geral ou dos exemplos em WO 2005/014602 que, preferencialmente neste aspecto, é
15 incorporado por referência junto a este relatório.

Onde for usado o termo "inferior" para a descrição das porções, por exemplo, "alquila inferior", este é pretendido significar que a porção correspondente tem preferencialmente até sete, mais preferencialmente até
20 quatro átomos de carbono. Alquila, tal como alquila inferior, C₁-C₆-alquila ou C₁-C₇-alquila pode ser linear ou ramificada uma ou mais vezes.

A invenção refere-se preferencialmente às modalidades definidas pelas reivindicações anexas abaixo que são, portanto, incorporadas na presente descrição aqui por referência. Nas reivindicações, expressões ou
25 etapas de reação mais gerais podem sem ser substituídas, individualmente, em grupos de dois ou mais ou todas em cada reivindicação, pelas expressões ou etapas de reação mais específicas (por exemplo, preferidas) descritas na descrição ou sub-reivindicações, produzindo assim modalidade mais preferida das respectivas modalidades da invenção.

30 Os exemplos a seguir, embora por si próprios forneçam modalidades preferidas dos sais e métodos ou processos de fabricação de acordo com a invenção, servem para ilustrar a invenção sem limitar o escopo da

mesma.

EXEMPLO 1: SAL DE POTÁSSIO DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO E SUA FABRICAÇÃO

2,50 g de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldeído (daqui
5 por diante "bifenil tetrazol aldeído") são dissolvidas em 25 ml de metanol à temperatura ambiente. 1,12 g de hidróxido de potássio são adicionadas à solução em um período de 30 minutos (min) à temperatura ambiente sob agitação. Após 30 min de agitação a 20-22 °C, a solução é evaporada e o sólido esbraquiçado é seco sob vácuo a 40 °C para dar o sal do título.

10 RMN: 1H (d6-DMSO) de acordo com a estrutura. Ponto de fusão: acima de 235 °C

EXEMPLO 2: SAL DE SÓDIO DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO E SUA FABRICAÇÃO

10 g (40 mmols) de "bifenil tetrazol aldeído" são dissolvidas em
15 50 ml de metanol à temperatura ambiente. 1,6 g (40 mmols) de hidróxido de sódio são adicionadas à solução em um período de 30 min à temperatura ambiente e sob agitação. Após 30 min de agitação a 20-22 °C, a solução é evaporada e o sólido é seco sob vácuo a 40 °C. Este sólido branco é então obtido de um cristalizado de isopropanol. A suspensão é resfriada a 0 °C e
20 deixada repousar nesta temperatura por 24 h. Após a filtração, a torta do filtro é lavada com isopropanol frio sob vácuo a 40°C para dar o composto do título.

RMN: 1H (d6-DMSO) de acordo com a estrutura. Ponto de fusão: degradação até 165°C

25 EXEMPLO 3: SAL DE SÓDIO DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO E SUA FABRICAÇÃO A PARTIR DE METILATO DE SÓDIO A 30% EM METANOL

20 g (80 mmols) de "bifenil tetrazol aldeído" são dissolvidas em
25 ml de metanol à temperatura ambiente. 14,4 g de metilato de sódio (80
30 mmols) são adicionadas à solução em um período de 30 min à temperatura ambiente. Após 10 min de agitação a 20-22 °C, a solução é aquecida a 45°C. 160 ml de terc-butil metiléter (TBME) são adicionados em um período

de 30 minutos a solução de sal de tetrazolil-bifenil-aldeído. A solução é deixada resfriar à temperatura ambiente. Após 12 horas de agitação a 20-22°C, a suspensão é diluída com 50 ml de TBME, resfriada a 0°C e deixada agitar nesta temperatura por 4 h. Após filtração, a torta do filtro é lavada com TB-
 5 ME frio e seca sob vácuo a 40°C para dar o sal do título.

As propriedades do sal correspondem àquela dada no Exemplo 2.

EXEMPLO 4: SAL DE LÍTIO DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO E SUA FABRICAÇÃO

10 5,0 g (20 mmols) de "bifenil tetrazol aldeído" são dissolvidas em 25 ml de metanol à temperatura ambiente. 0,48 g (20 mmols) de hidróxido de lítio é adicionada a solução em 5 min à temperatura ambiente. Após 30 min de agitação a 20-22 °C, a solução é evaporada e o sólido é seco sob vácuo a 40 °C. Este sólido branco é recristalizado de isopropanol. A suspen-
 15 são é resfriada a 0°C e deixada repousar nesta temperatura por 24 h. Após filtração, a torta do filtro é lavada com isopropanol frio e seca sob vácuo a 40°C para dar o sal do título.

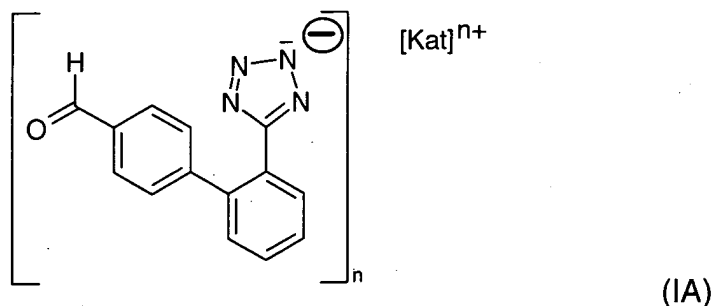
EXEMPLO 5: SAL DE SÓDIO DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO E SUA FABRICAÇÃO EM METANOL COM METILATO
 20 DE SÓDIO (MÉDIA ESCALA)

75 g (300 mmols) de "bifenil tetrazol aldeído" são dissolvidas em 75 ml de metanol à temperatura ambiente. 54,02 g de metilato de sódio a 30% (300 mmols) são adicionados à solução sob agitação em um período de 30 minutos e à temperatura ambiente. Após 10 min de agitação a 20-22 °C,
 25 a solução é aquecida a 45°C. 500 ml de TBME são adicionados em um período de 30 min à solução de sal de tetrazolil-bifenil-aldeído. A solução é então deixada resfriar a temperatura ambiente. Após 12 horas de agitação a 20-22°C a suspensão é filtrada. Após filtração, a torta do filtro é lavada com TBME frio sob vácuo a 40°C para dar 86,15 g de pó esbranquiçado.

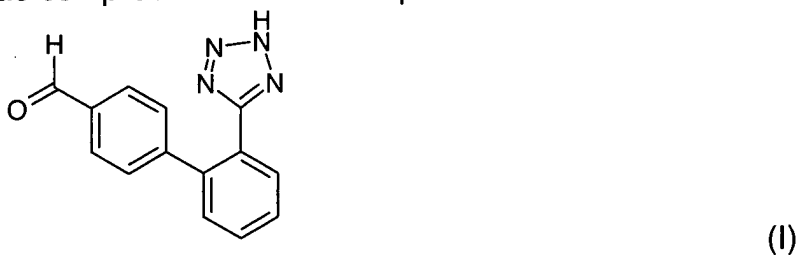
30 Para alguns dos sais mencionados acima são realizadas medições por DSM para mostrar a alta estabilidade dos sais de fórmula IA.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo ou método de fabricação de um sal de um aldeído de fórmula IA



ou um tautômero do mesmo, em que $[\text{Kat}]^{n+}$ é um cátion e n é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, compreendendo a formação e separação do referido sal de uma solução compreendendo um composto de fórmula I



e um material fornecedor de cátions.

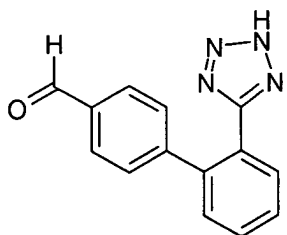
2. Processo ou método de acordo com a reivindicação 1, no qual na fórmula IA $[\text{Kat}]^{n+}$ é um cátion selecionado do grupo consistindo em pelo menos um dos cátions de metais alcalinos com $n = 1$, cátions de metais alcalinos-terrosos com $n = 2$, cátions de alumínio com $n = 3$, cátions de molibdênio, tungstênio, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco, e amônio não substituído ou substituído, por exemplo, íon de amônio ou cátions de amônio substituído, especialmente cátions de amônio mono, di, tri e preferencialmente tetrassubstituído, onde os substituintes são preferencialmente porções orgânicas ligadas via um átomo de carbono e podem, por exemplo, ser selecionados do grupo consistindo em alquila, tal como $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alquila, arila, tais como arila mono, bi e tricíclica com 6 a 20 átomos de carbono, aril-alquila, em que arila e alquila são preferencialmente conforme recém-definidas, cicloalquila, tal como $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ -cicloalquila, cicloalquil-alquila, em que

cicloalquila e alquila são preferencialmente conforme recém-definidas, heterociclila em que a heterociclila é um anel mono, bi ou tricíclico insaturado, parcialmente saturado ou totalmente saturado tendo 3 a 20 átomos no anel e pelo menos um, preferencialmente até três, átomos do anel são heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio ou preferencialmente de oxigênio ou enxofre, heterocicliil-alquila em que heterociclila e alquila são preferencialmente conforme recém-definidas, ou o nitrogênio do amônio pode ser parte de um anel, por exemplo, como parte de um heterociclo, por exemplo, uma anel mono, bi ou tricíclico insaturado, parcialmente saturado ou totalmente saturado tendo 3 a 20 átomos no anel em que pelo menos um, preferencialmente até três, átomos do anel são heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, com a condição de que esteja presente pelo menos um nitrogênio do anel.

3. Processo ou método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, no qual o material fornecedor de cátions é um sal, um metal, um hidreto de metal ou uma resina trocadora de cátions.

4. Processo ou método de acordo com a reivindicação 3, no qual o sal é um sal básico de um metal ou um cátion de amônio não substituído ou substituído, preferencialmente com um metal ou cátion como definido para $[Kat]^{n+}$ na fórmula IA na reivindicação 2, especialmente um sal de adição de ácido de um ácido orgânico ou inorgânico fraco, por exemplo, de um ácido carbônico, um fosfato ou especialmente um carbonato, ou mais preferencialmente um sal de hidróxido ou de alcoolato, onde como um sal de alcoolato, é preferido o ânion de um álcool aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclico-alifático ou preferencialmente um álcool alifático, cada um dos quais pode ter até 20, mais preferencialmente até 7 átomos de carbono, por exemplo, o ânion de um álcool alquílico com até 20, preferencialmente até sete átomos de carbono, mais preferencialmente, por exemplo, o ânion de metanol ou etanol.

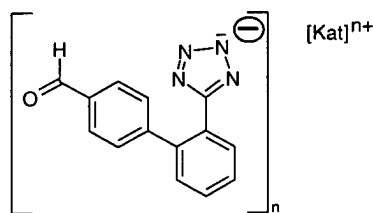
5. Processo ou método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 4, no qual a formação de um sal de fórmula IA ocorre dissolvendo-se um composto de fórmula I,



(I)

e um material formador de cátions, especialmente o material formador de cátions como definido em qualquer uma das reivindicações 3 ou 4, em um ou mais solventes ou diluentes e seguida da separação de um sal de fórmula IA, especialmente por distribuição, neutralização, cristalização, 5 recristalização, digestão, cromatografia, evaporação, secagem, filtração, lavagem, centrifugação ou uma combinação de dois ou mais desses métodos.

6. Sal de fórmula IA,



(IA)

ou um tautômero do mesmo, em que $[Kat]^{n+}$ é um cátion e n é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

10 7. Sal de fórmula IA de acordo com a reivindicação 6, no qual $[Kat]^{n+}$ é um cátion de metal alcali, tais como lítio, sódio, potássio, rubídio ou cério ($n = 1$), um cátion de metal alcalino-terroso, tais como magnésio, cálcio, estrôncio ou bário ($n = 2$), alumínio, índio ou gálio; cátion de zinco amônio não substituído ou substituído, especialmente como definido na reivindicação 2.

8. Sal de fórmula IA de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 ou 7, selecionados do grupo consistindo em sais com os seguintes nomes:

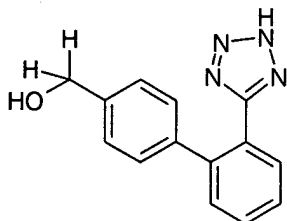
20 sal de potássio de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldeído,

sal de sódio de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldeído e

sal de lítio de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldeído.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, compreendendo adicionalmente a fabricação de um composto de fórmula

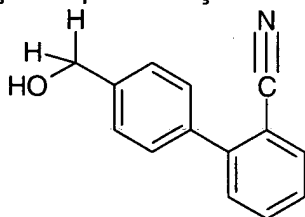
I como definido na reivindicação 5 pela oxidação de um composto de hidroximetila de fórmula II



(II)

ou sal do mesmo a um composto de fórmula I que pode então, no mesmo vaso de reação ou após separação do material bruto, ser reagido de acordo com a presente invenção a um sal de fórmula IA.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, compreendendo adicionalmente a formação de um composto de fórmula II como definido na reivindicação 9 pela reação de um cianeto de fórmula III,



(III)

com uma azida de fórmula $(R_1)(R_2)-M-N_3$ em que R_1 e R_2 representam, independentemente um do outro, um resíduo orgânico, especialmente C_1 - C_8 -alquila, tais como metila, etila, n-propila, i-propila, isobutila, terc-butila ou n-octila; C_3 - C_7 -alquenila, tal como alila ou crotila; C_3 - C_7 -cicloalquila, tal como cicloexila; fenil- C_1 - C_4 -alquila, tal como benzila ou 2-fenetila; fenil- C_2 - C_5 -alquenila, tal como cinamila; C_3 - C_8 -cicloalquil- C_1 - C_8 -alquila, tal como ciclopropilmetila ou cicloexilmetila; ou fenil- C_2 - C_5 -alquenila; e M é boro ou alumínio.

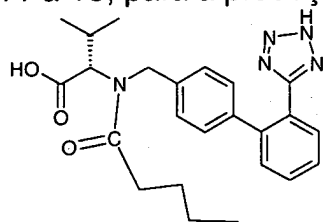
11. Processo ou método para a fabricação de um produto farmacêutico, compreendendo o uso de um sal de fórmula IA como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 a (especialmente) 8.

20 12. Processo ou método de acordo com a reivindicação 11, no qual o produto farmacêutico é um bloqueador do receptor da angiotensina, preferencialmente valsartan.

13. Processo ou método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, compreendendo o uso de um sal de fórmula IA obtido

de acordo com um método ou processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, mais preferencialmente obtido como definido na reivindicação 9, na máxima preferência como definido na reivindicação 10.

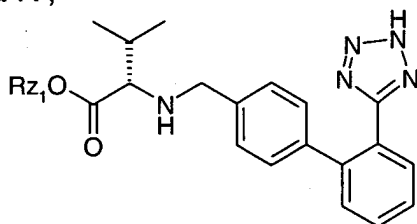
14. Processo ou método de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, para a produção de valsartane de fórmula VII.



(VII)

ou um sal do mesmo, compreendendo

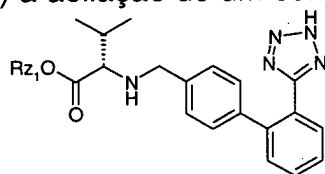
- a) a reação de um sal de fórmula IA com um derivado de valina de fórmula IV,



(V)

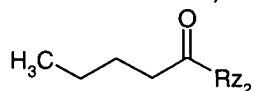
- ou um sal do mesmo, em que Rz_1 , é hidrogênio ou um grupo protetor de carbóxi, sob condições de aminação redutora;

- b) a acilação de um composto resultante de fórmula (V),



(V)

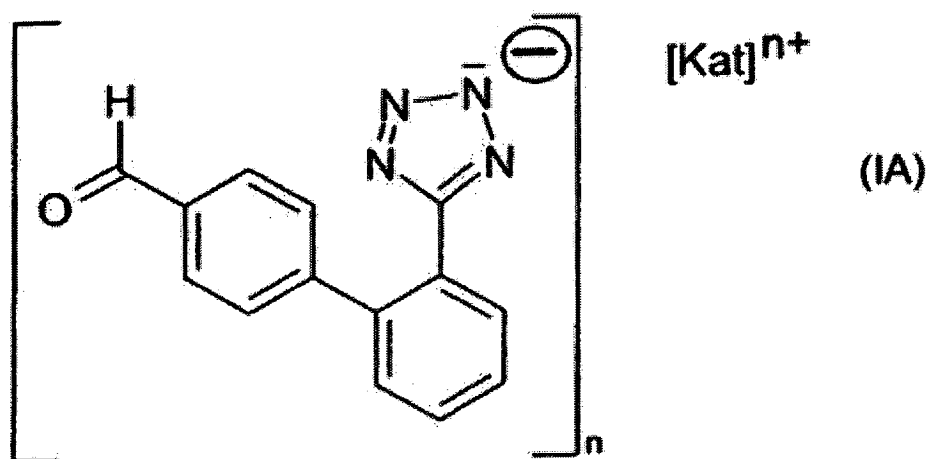
em que Rz_1 é conforme definido para um composto de fórmula IV, ou um sal do mesmo, com um composto de fórmula VI



(VI)

em que Rz_2 é um grupo ativador;

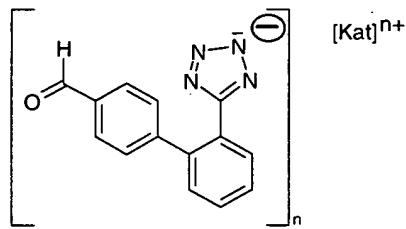
- e remoção de qualquer/quaisquer grupo(s) protetor(es) presente(s).



RESUMO

Patente de Invenção: "SAIS DE METAL DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEÍDO".

A presente invenção refere-se a um método ou processo para a
 5 fabricação de agentes redutores da pressão sangüínea, tal como valsartan, a novos intermediários bem como às etapas de processo na referida síntese. O método ou processo se inicia via os novos sais intermediários de fórmula (IA),



(IA)

ou um tautômero dos mesmos, em que [Kat]ⁿ⁺ é um cátion e n é
 10 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.