



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 741**

51 Int. Cl.:  
**C07C 229/00** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05733764 .4**  
96 Fecha de presentación : **18.04.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1747190**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.01.2007**

54 Título: **Proceso de preparación de Valsartán y de precursores de síntesis de dicho componente.**

30 Prioridad: **20.04.2004 ES 200400949**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

73 Titular/es: **INKE, S.A.**  
**Polígono Industrial Can Pelegrí**  
**c/ Argent, 1**  
**08755 Castellbisbal, Barcelona ES**

72 Inventor/es: **Bessa Bellmunt, Jordi;**  
**Huguet Clotet, Joan;**  
**Pérez Andrés, Juan Antonio y**  
**Dalmases Barjoan, Pere**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

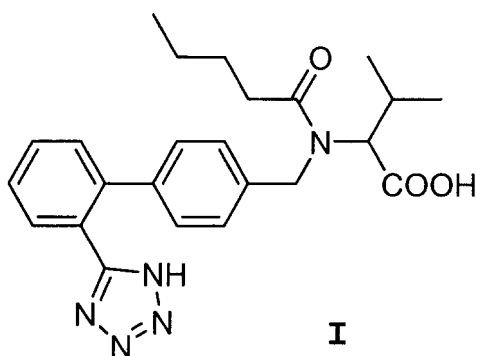
Proceso de preparación de Valsartán y de precursores de síntesis de dicho componente.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de intermedios útiles en la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, y a un procedimiento para la obtención de dicho compuesto farmacéuticamente activo.

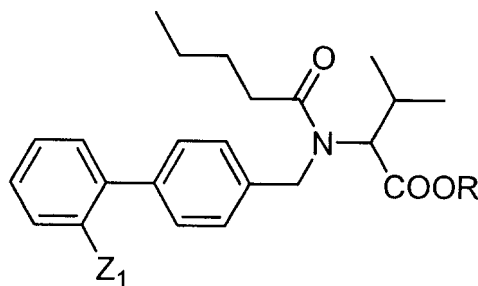
En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de Valsartán, sus intermedios de síntesis y a los procedimientos para la obtención de dichos intermedios.

## Antecedentes de la invención

La patente española ES 2084801T (equivalente a la patente europea EP 443983) describe compuestos acilo, entre los que se encuentra el Valsartán de fórmula (I):



Dicha patente española describe su obtención por transformación de un sustituyente del fenilo ( $Z_1$ ) en tetrazol, donde  $Z_1$  es un grupo transformable en tetrazol, y puede ser entre otros un halógeno. Los ejemplos de dicha patente describen el caso concreto donde  $Z_1$  es un grupo ciano o un anillo de tetrazol protegido. Seguido de la desprotección final del grupo ácido carboxílico, donde R es preferentemente metilo o bencilo y, si es el caso, del grupo protector del anillo de tetrazol, de preferencia un grupo tritilo.



Esta patente deja aspectos susceptibles de mejora como son la utilización de azida en los últimos pasos de síntesis con riesgo de explosiones en el caso de usar azida sódica o problemas medioambientales en el caso de usar la azida de tributilestano.

Otro aspecto negativo, es el uso de grupos protectores voluminosos tanto del anillo de tetrazol (grupo tritilo) como del ácido carboxílico de la mitad valina (grupo bencilo), que aumentan muy considerablemente el peso molecular del último intermedio de síntesis para posteriormente verse éste dramáticamente disminuido en la hidrólisis final para dar Valsartán resultando un proceso de baja eficiencia atómica. Esto crea además una cantidad considerable de residuales y aumenta el número de pasos de síntesis del proceso.

Por otro lado, en las patentes DE4313747, DE4407488, US5596006, EP594022 y WO9609301 se describe la síntesis de sartanes mediante la formación del sistema bifénlico reaccionando un haluro de arilo con el ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico en presencia de un catalizador de paladio.

Oehberg L. *et al.*: "One-pot three-step solution phase synthesis of thiohydantoins using microwave heating" *Synlett*, 2001, 12, 1893-1896 describe un compuesto donde X es Br y  $R_1$  es un grupo metilo. Dicho documento se refiere al uso de microondas estimuladas por calentamiento en el contexto de multi-etapas de síntesis fase en solución/combinatoria de tiohidantoínas. Ni el Valsartan ni los compuestos intermedios son tiohidantoínas.

Moenius T *et al.*: “Carbon-14 labelling of DIOVAN in its valine-moiety”. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* 2000, 43, 1245-1252 se refiere a la síntesis de Valsartan marcado con C-14 que incorpora dos isótopos C-14 en la mitad valina. La reacción de (-)-bromo-[1,2-<sup>14</sup>C]acetilbornano-10.2-sultam ((-)-[<sup>14</sup>C<sub>2</sub>]BABS) con imina benzofenona proporciona (-)-difetil-metilen[1,2-<sup>14</sup>C<sub>2</sub>]glicinilbornano-10.2-sultam ((-)-difetil-metilen[1,2-<sup>14</sup>C<sub>2</sub>]DPMGBS), que se alquiló con 2-yodopropano para construir la estructura valina. A continuación, el derivado valina reacciona con un compuesto bifenílico representado por la referencia (12).

La patente EP1254899 describe un compuesto de fórmula IV donde X es F y R<sub>1</sub> es un grupo metilo.

Sigue siendo pues necesario un procedimiento de obtención de Valsartán, seguro, ecológico y con elevados rendimientos y pocos pasos de síntesis a partir de productos de partida simples y comercialmente asequibles. Adicionalmente, dicho procedimiento debe poder aplicarse a escala industrial y evitar racemización y la consiguiente separación de enantiómeros.

### Descripción de la invención

Un primer aspecto de la presente invención es, pues, proporcionar un procedimiento para la obtención de Valsartán que permita su obtención con elevados rendimientos. Sorprendentemente, con el procedimiento definido de acuerdo con el primer aspecto de la invención, se obtiene Valsartán sin problemas de racemización. En particular se puede obtener el último intermedio de síntesis de fórmula (VI) con un exceso enantiomérico (e.e.) del 100%.

También ventajosamente, el procedimiento para la obtención de Valsartán definido en la reivindicación 1 utiliza productos de partida simples y asequibles, que evitan la formación del tetrazol ya que éste ya viene incorporado en el producto de partida con lo que no es necesario trabajar con azida sódica en los últimos pasos de síntesis y, por lo tanto, se evitan problemas de seguridad en su obtención.

Además se trata de un procedimiento más limpio desde el punto de vista medioambiental puesto que no se trabaja con azida de tributilestaño en el penúltimo paso de síntesis, la cual produce grandes cantidades de un subproducto tóxico, el hexabutil diestañoano, con los problemas que conlleva el tratamiento de residuales de este tipo.

Todavía más ventajosamente, el procedimiento definido según el primer aspecto de la invención no utiliza grupos protectores de tetrazol ni del grupo ácido carboxílico de la mitad valina del último intermedio de síntesis VI. Esto, junto con el hecho de que el último paso de síntesis es una reacción catalítica favorece lo que se entiende por eficiencia atómica del proceso, es decir, la proporción de átomos de los respectivos reactivos de partida que se incorporan en el producto deseado es óptima y eso se traduce en una disminución considerable del nivel de residuos a tratar.

De acuerdo con el procedimiento según el primer aspecto de la invención, puede obtenerse Valsartán con pocos pasos de síntesis, particularmente sólo son necesarios tres pasos si se usan agentes sililantes.

Un segundo aspecto de la invención es el intermedio de síntesis definido por la fórmula (IV).

Un tercer aspecto de la invención es el intermedio de síntesis definido por la fórmula (V).

Un cuarto aspecto de la invención es el intermedio de síntesis definido por la fórmula (VI).

Un quinto aspecto de la invención es proporcionar otro procedimiento para la obtención del intermedio de síntesis de fórmula (V).

Un sexto aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento para la obtención del intermedio de síntesis de fórmula (VI).

Un séptimo aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de Valsartan mediante acoplamiento del intermedio avanzado de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII. Con dicho procedimiento se consigue evitar la racemización y por lo tanto es de elevado interés para la obtención de Valsartán a gran escala industrial.

### Definiciones

En la presente invención por el término “grupos protectores de ácidos carboxílicos” se entiende cualquier grupo protector de ácidos carboxílicos tipo ésteres metílicos o etílicos opcionalmente sustituidos descrito en “Protective groups in organic synthesis”, T.W. Greene, P.G.M. Wats 3ªEd. (1999), pág. 369. Entre los grupos protectores descritos, se selecciona preferiblemente metilo o etilo.

Por el término “grupo saliente” se entiende cualquier grupo capaz de ser desplazado por el grupo amina en los intermedios III y VIII. Entre los grupos salientes descritos, se selecciona preferiblemente halógeno, especialmente bromo o -OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F.

Por el término “base orgánica” se entiende un compuesto tipo amina sustituida. Preferiblemente, ésta se selecciona entre trialkilamina, especialmente diisopropiltilamina (DIPEA).

Por el término “disolvente orgánico aprótico” se entiende un disolvente que no sea capaz de intercambiar protones con los reactivos. Preferiblemente, dicho disolvente orgánico aprótico se selecciona entre tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) según sea la etapa del procedimiento.

Por el término “catalizador de paladio” se entiende un compuesto de paladio, que puede ser homogéneo soluble en el medio de reacción como, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ , o heterogéneo insoluble en el medio de reacción como, por ejemplo,  $\text{Pd/C}$ .

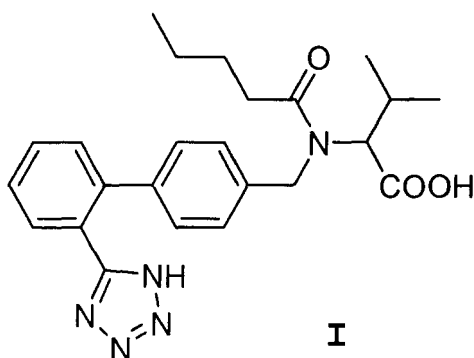
Por el término “ligando” se entiende un compuesto tipo fosfina o tipo carbeno. Preferiblemente, tipo triarilfosfina.

Por el término “work up” se entiende el trabajo posterior de aislamiento y/o purificación después de la reacción, donde pueden darse por ejemplo extracciones o precipitaciones en un medio acuoso.

Por el término “one pot” se entiende una serie de reacciones consecutivas que se llevan a cabo sin aislar los respectivos intermedios.

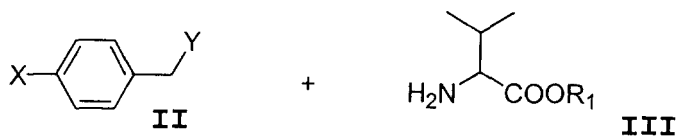
## Descripción detallada de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar un nuevo procedimiento para la obtención de Valsartán de fórmula (I), que permita su obtención con buenos rendimientos y que no presente aspectos problemáticos de seguridad ni medioambientales.



El procedimiento para la obtención de Valsartán de acuerdo con el primer aspecto de la invención se caracteriza por el hecho de que comprende las siguientes etapas (Esquema I):

a) Desplazamiento del grupo Y de un compuesto de fórmula (II) por la L-valina protegida de fórmula (III):

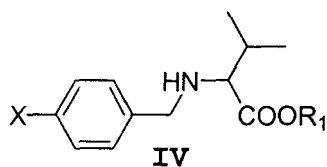


donde:

X significa halógeno o un grupo- $\text{OSO}_2\text{R}$ , donde R es  $\text{CF}_3$ , toilo, metilo o F;

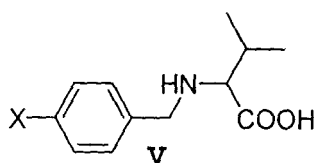
Y significa cualquier grupo saliente capaz de ser desplazado por la amina del compuesto de fórmula (III); y

$\text{R}_1$  significa un grupo protector de ácidos carboxílicos, a una temperatura comprendida entre  $25^\circ\text{C}$  y  $150^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $40$  y  $100^\circ\text{C}$ , y en presencia de un disolvente orgánico aprótico, preferiblemente dimetilformamida (DMF), y una base orgánica, preferiblemente una trialkilamina, más preferiblemente DIPEA, o una base inorgánica, preferiblemente una base inorgánica capaz de captar el ácido HY desprendido en la sustitución, para dar un compuesto de fórmula (IV):

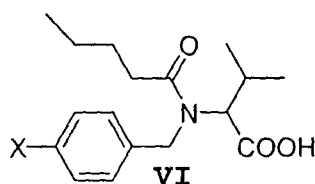


donde X y R<sub>1</sub> tienen el significado definido anteriormente, siempre que cuando X sea Cl, R<sub>1</sub> es distinto de metilo;

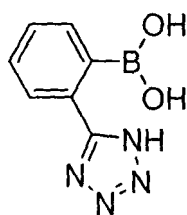
b) Desprotección del grupo R<sub>1</sub> del compuesto de fórmula (IV), preferiblemente mediante hidrólisis en medio ácido o básico, para dar el compuesto de fórmula (V):



c) N-Acilación del compuesto de fórmula (V) con cloruro de valeroilo en un medio disolvente orgánico aprótico, preferiblemente tetrahidrofurano (THF), en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente NaHCO<sub>3</sub>, y a una temperatura comprendida entre -20 y 40°C, preferiblemente entre -10 y 10°C, para dar el compuesto de fórmula (VI):



d) Acoplamiento del compuesto de fórmula (VI) con el ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico (obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente DE 4313737), de fórmula (VII):

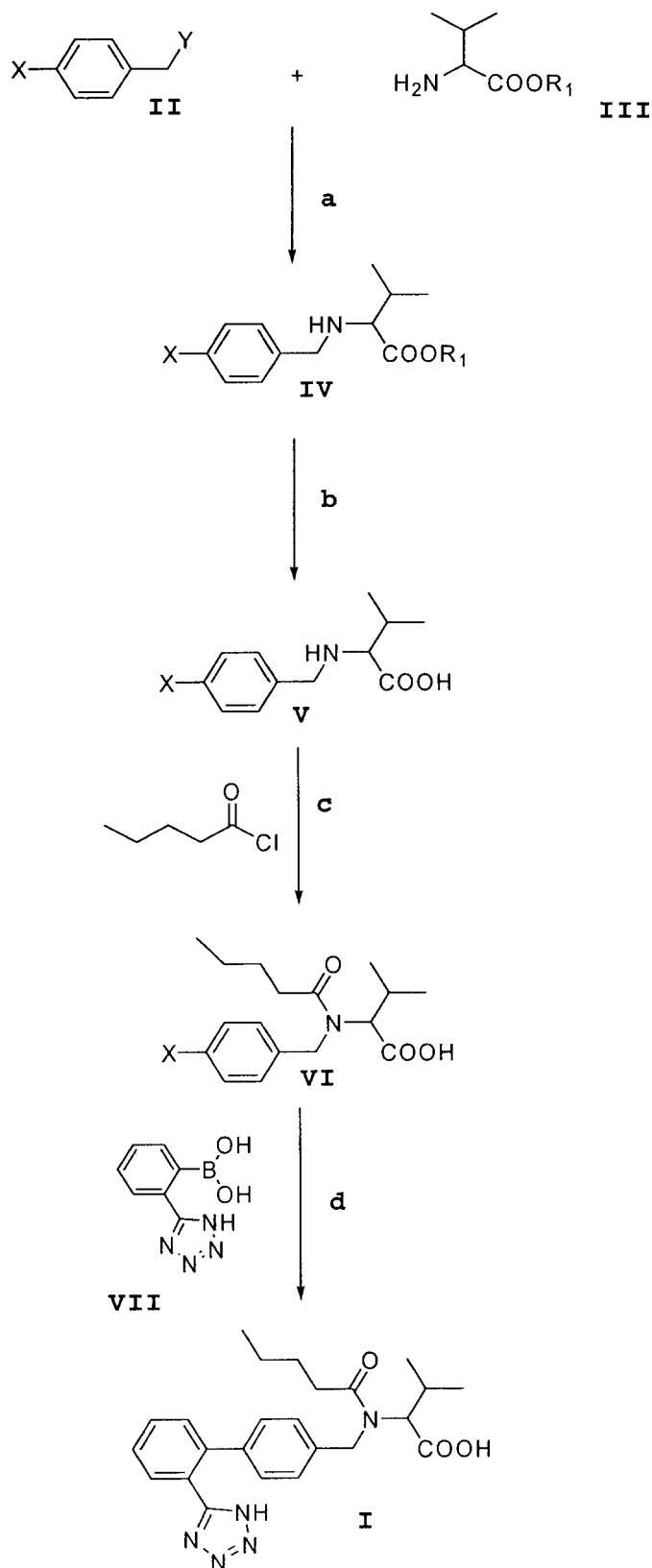


**VII**

en un medio disolvente seleccionado entre orgánico polar o acuoso, o una mezcla de agua y disolvente miscible en agua, en presencia de una base orgánica o inorgánica, capaz de formar una sal con el anillo de tetrazol del compuesto de fórmula (VII), a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C, con un catalizador de paladio y, si se requiere, un ligando, para obtener Valsartán de fórmula (I) y eventualmente, si se precisa, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

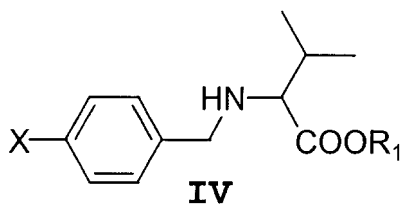
En el Esquema I se muestra la secuencia completa de etapas:

Esquema I



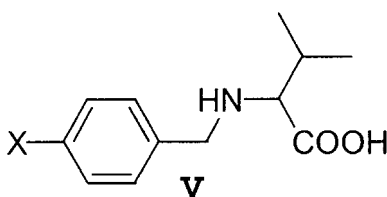
## ES 2 309 741 T3

Un segundo aspecto de la invención es el intermedio de síntesis de fórmula (IV):



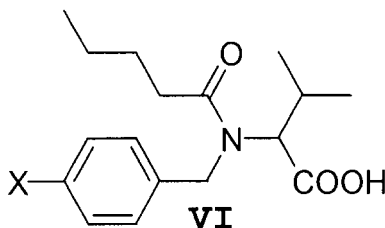
donde X significa halógeno o un grupo -OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F, y R<sub>1</sub> un grupo protector de ácidos carboxílicos, siempre que cuando X es F, Cl o Br, R<sub>1</sub> es distinto de metilo.

Un tercer aspecto de la invención es el intermedio de síntesis de fórmula (V):



donde X significa halógeno o un grupo -OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F.

Un cuarto aspecto de la invención es el intermedio de síntesis de fórmula (VI):



donde X significa halógeno o un grupo -OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F.

Un quinto aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención del intermedio de síntesis de fórmula (V), que se caracteriza por el hecho de que comprende:

a) Desplazamiento del grupo Y de un compuesto de fórmula (II) por la L-valina protegida por grupos trimetilsililo (TMS) de fórmula (VIII):



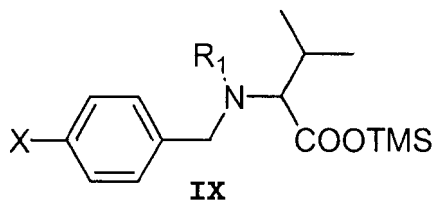
donde:

X significa halógeno o un grupo -OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F;

Y significa cualquier grupo saliente capaz de ser desplazado por la amina del compuesto VIII; y

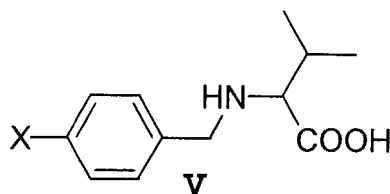
## ES 2 309 741 T3

R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un grupo trimetilsililo (TMS), a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C y en presencia de un disolvente orgánico aprótico y una base orgánica o inorgánica capaz de captar el ácido HY desprendido en la sustitución, para dar un compuesto de fórmula (IX):



donde X y R<sub>1</sub> tienen el significado definido anteriormente, seguido por:

b) Desprotección de los grupos TMS del compuesto de fórmula (IX) en un “work-up” acuoso, para dar finalmente el compuesto de fórmula (V):



Ventajosamente, dichas etapas a) y b) se llevan a cabo en una reacción “one pot”. Este proceso transcurre de distinta manera según el agente sililante seleccionado.

Así, siendo el agente sililante 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS), dicha reacción “one pot” comprende (Esquema II):

a) Formación previa del p-toluensulfonato de la L-valina en un disolvente polar;

b) Protección “*in situ*” del p-toluensulfonato de la L-valina con un equivalente de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) (A. Arrieta; Syn. Commun. 1050-52 (1982)) en presencia de un disolvente orgánico aprótico en condiciones anhidras;

c) Desplazamiento del grupo Y del compuesto de fórmula (II) a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C y en presencia de una base orgánica; e

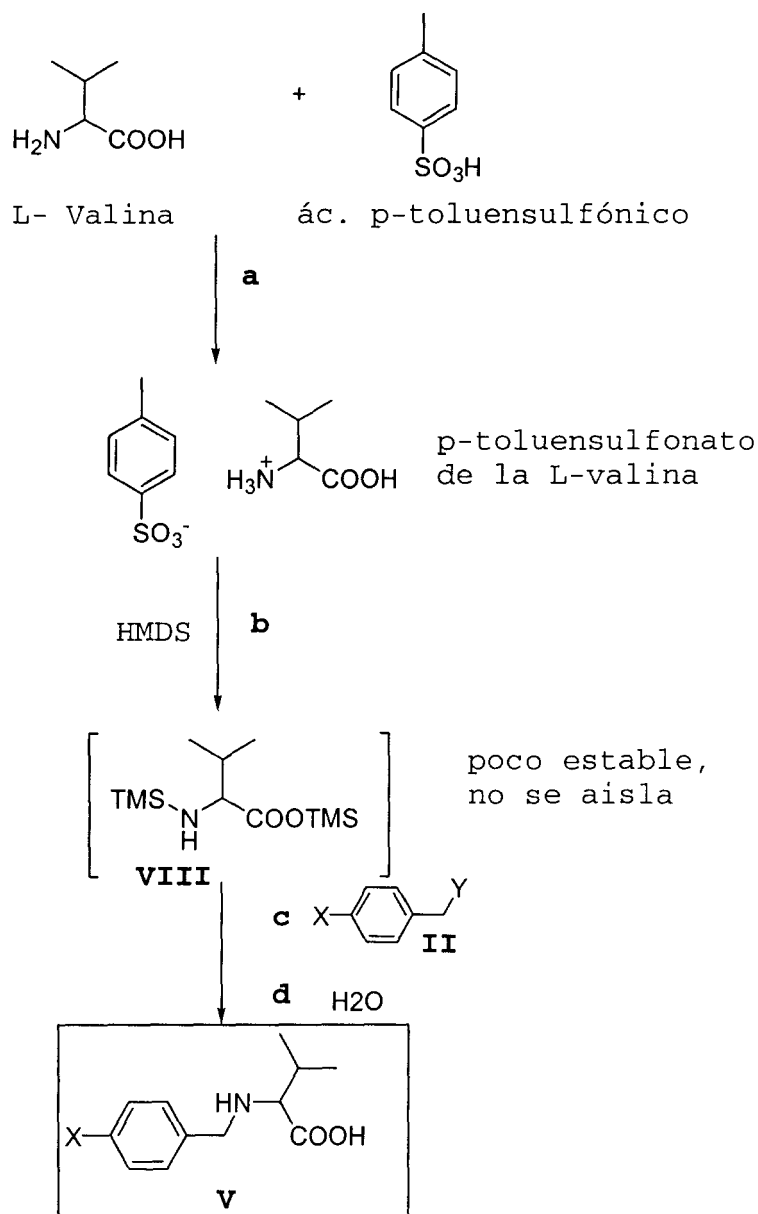
d) Hidrólisis de los grupos trimetilsililo en un “work-up” acuoso, para dar el compuesto de fórmula (V).

(Esquema pasa a página siguiente)

En el esquema II que sigue se muestra la secuencia completa de etapas:

Esquema II

Síntesis "one pot" con HMDS



En dicha síntesis, en el paso a) se lleva a cabo la formación del p-toluensulfonato de la L-valina en un disolvente polar, preferiblemente alcohol o agua. En el paso b) tiene lugar la reacción con 1 equivalente de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano en un disolvente orgánico aprótico en condiciones anhidras, donde se obtiene un compuesto sililado poco estable que no se aísla. En el paso c) se utiliza el mismo disolvente orgánico aprótico que en el paso b), a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C, preferiblemente entre 40°C y 100°C, y en presencia de una base orgánica tipo trialkilamina, preferiblemente DIPEA. Y finalmente, en el paso d) tiene lugar la hidrólisis de los grupos trimetilsililo en un "work-up" acuoso.

Por otro lado, cuando se selecciona la *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) como agente sililante, dicha reacción "one pot" comprende (Esquema III):

a) Protección "in situ" del ácido carboxílico de la L-valina con 1 equivalente de *N,O*-Bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) (J.F. Klebe; J. Am. Chem. Soc. 88, 3390-95 (1966)) en presencia de un disolvente orgánico aprótico en condiciones anhidras.

## ES 2 309 741 T3

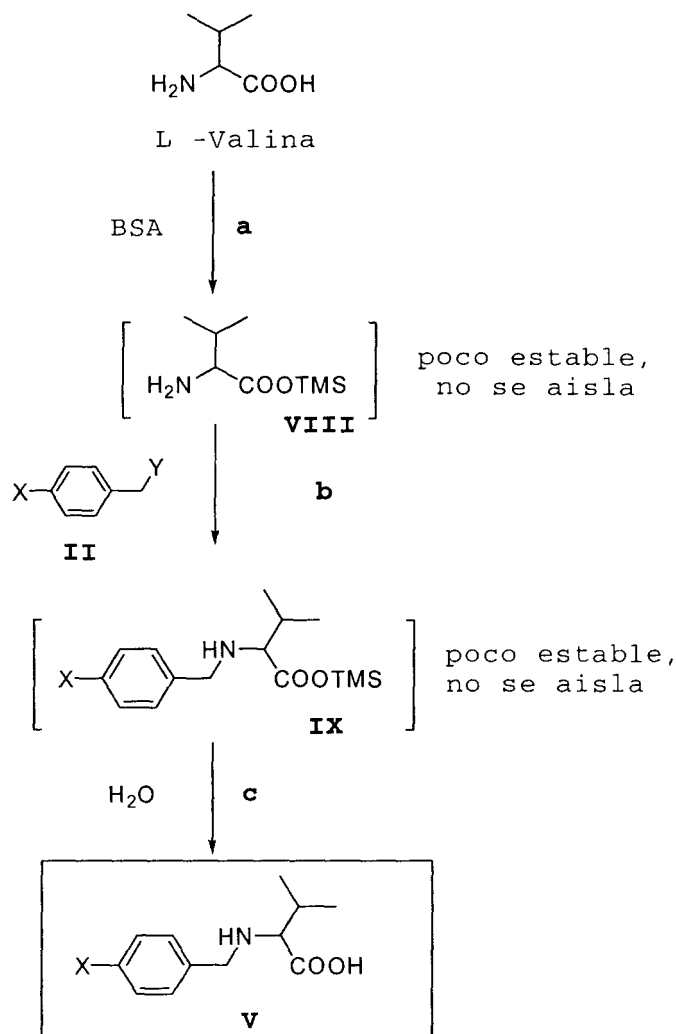
b) Desplazamiento del grupo Y del compuesto de fórmula (II) a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C y en presencia de una base orgánica;

c) Hidrólisis del grupo trimetilsililo en un "work-up" acuoso, para dar el compuesto de fórmula (V).

En el esquema III que sigue se muestra la secuencia completa de etapas:

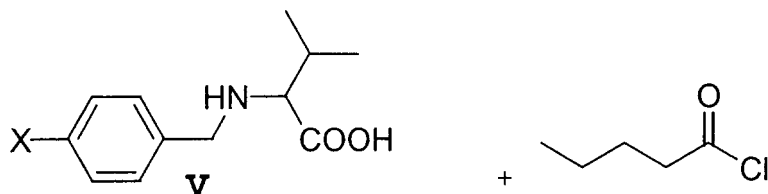
Esquema III

*Síntesis "one pot" con BSA*

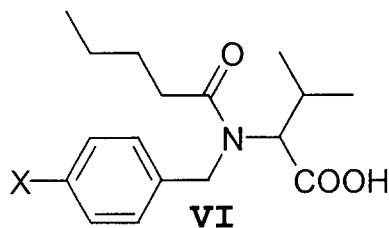


En dicha síntesis, en el paso a) tiene lugar la reacción de la L-valina con 1 equivalente de *N,O*-Bis(trimetil-silil) acetamida en un disolvente orgánico aprótico, preferiblemente DMF, en condiciones anhidras. En el paso b) se utiliza el mismo disolvente orgánico aprótico que en el paso a), a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C, preferiblemente entre 40°C y 100°C, y en presencia de una base orgánica tipo trialkilamina, preferiblemente DIPEA. Y finalmente, en el paso c) tiene lugar la hidrólisis del grupo trimetilsililo en medio acuoso neutro a ácido.

Un sexto aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento para la obtención del intermedio de síntesis de fórmula (VI), caracterizado por el hecho de que consiste en la N-acilación, sin protección del ácido carboxílico del compuesto de fórmula (V), con cloruro de valeroilo:



en presencia de un disolvente orgánico aprótico y una base orgánica o inorgánica y a una temperatura comprendida entre -20 y 40°C, para dar el compuesto de fórmula (VI):



Ventajosamente, dicho disolvente orgánico aprótico es tetrahidrofurano (THF) y dicha base inorgánica es  $\text{NaHCO}_3$ .

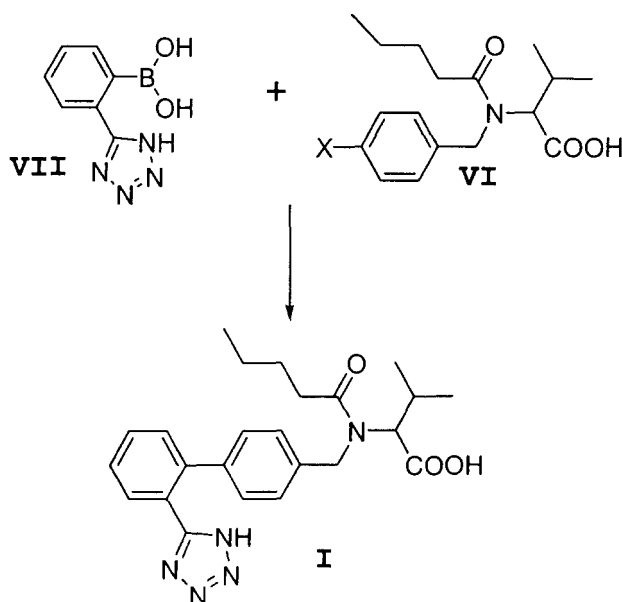
También ventajosamente, dicha acilación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10 y 10°C.

Con el procedimiento según el sexto aspecto de la invención se consigue llegar al compuesto de fórmula (VI) con buenos rendimientos y en pocos pasos de reacción [2 pasos cuando se lleva a cabo la reacción “one pot” para obtener el compuesto de fórmula (V)] a partir de materias primas simples y comercialmente asequibles.

Sorprendente e inesperadamente, la invención proporciona un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (VI) sin racemización, a partir de un compuesto de fórmula (V) que no requiere de la protección del ácido carboxílico previa a la N-acilación, en cuyo caso la desprotección final mediante hidrólisis ácida o básica proporciona un producto de fórmula (VI) con un 20-35% de racemización no deseable.

Ventajosamente, se obtiene el compuesto de fórmula (VI) con una pureza óptica del 99,5-100%, lo cual permite eventualmente obtener calidades muy buenas de Valsartán y, por lo tanto, se simplifica enormemente el proceso de purificación posterior de dicho principio activo.

Un séptimo aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de Valsartán, de fórmula I, mediante acoplamiento del intermedio de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII:



Ventajosamente, este acoplamiento tiene lugar sin necesidad del uso de grupos protectores tanto para el anillo de tetrazol del compuesto de fórmula VII como para el grupo ácido carboxílico del intermedio de fórmula VI. La reacción se realiza en presencia de una base orgánica o inorgánica capaz de formar una sal con el anillo de tetrazol y en presencia de cantidades catalíticas de un compuesto de paladio. La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico polar o acuoso, o una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C, preferiblemente entre 50°C y 100°C. Este acoplamiento se puede realizar en fase homogénea, si el compuesto de paladio es soluble en el medio de reacción como pueden ser Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(AcO)<sub>2</sub>, o en fase heterogénea si el compuesto de paladio es insoluble en el medio de reacción como es el caso del Pd/C. En el caso de usar Pd/C, la reacción de acoplamiento precisa de la presencia de cantidades catalíticas de un ligando, preferiblemente tipo fosfina, especialmente trifenilfosfina o una fosfina soluble en agua como es la sal trisódica del 3,3',3''-fosfinidinatriis (bencenosulfonato). Esta última presenta la ventaja de poder realizar la reacción usando agua como disolvente.

En la presente invención se obtiene ventajosamente Valsartán con buen rendimiento químico y elevada pureza óptica, mediante un procedimiento de aplicación a escala industrial y partiendo de productos simples y comercialmente asequibles a través de intermedios de síntesis que no requieren la protección del anillo tetrazólico ni del ácido carboxílico de la mitad L-valina, ni el uso de azida sódica o azida de tributilesaño con la consiguiente mejora en seguridad del proceso y respeto medioambiental.

A continuación se incluyen unos ejemplos en los que a título no limitativo de la invención muestran realizaciones preferidas de los distintos aspectos de la misma.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### *Obtención del éster metílico de la N-(4-bromobencil)-L-valina*

Se calienta a 90°C una mezcla formada por 5 g (20 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo, 4,02 g (24 mmol) de clorhidrato del éster metílico de la L-valina y 7,7 mL (44,2 mmol) de diisopropiletilamina en 4,75 mL de dimetilformamida. Después de 1 h a 90°C se enfría la mezcla a 20-25°C, se añaden 20 mL de tolueno y se lava dos veces con 10 mL de agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra al vacío hasta sequedad para obtener 5,7g (95%) del éster metílico de la N-(4-bromobencil)-L-valina en forma de aceite.

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 3350, 2980, 1740, 1490, 1200, 1180, 1150, 1010.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0,93 (dd, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,8-2,0 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,95 (d, 1H, -CH-COOCH<sub>3</sub>), 3,4-3,9 (dd, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 3,75 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 7,25 (d, 2H, ArH), 7,45 (d, 2H, ArH).

#### Ejemplo 2

##### *Obtención del éster metílico de la N-(4-iodobencil)-L-valina*

De una forma análoga al ejemplo 1 se obtienen 2,3 g (98,3%) del éster metílico de la N-(4-iodobencil)-L-valina a partir de 2 g (6,74 mmol) de bromuro de 4-Iodobencilo.

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 3330, 2980, 1740, 1480, 1200, 1180, 1150, 1010.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0,93 (dd, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,8-2,0 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,95 (d, 1H, -CH-COOCH<sub>3</sub>), 3,4-3,9 (dd, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 3,7 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 7,1 (d, 2H, ArH), 7,6 (d, 2H, ArH).

#### Ejemplo 3

##### *Obtención de la N-(4-bromobencil)-L-valina*

(1) Se calienta a reflujo una mezcla formada por 1,34 g (4,45 mmol) del éster metílico de la N-(4-bromobencil)-L-valina obtenido en el ejemplo 1 y 0,62 g (9,39 mmol) de KOH 85% disueltos en 15 mL de metanol y 1 mL de agua. Después de mantener la reacción 3 h a reflujo, se enfría a 20-25°C y se acidifica a pH 4-5 con HCl 1N. Tras agitar la suspensión 1 h a 20-25°C, se filtra y se lava con agua para obtener 1 g (78,3%) de N-(4-bromobencil)-L-valina. P.f. = 239-241°C

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. = 98,56%.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2950, 1610, 1490, 1470, 1390, 1210, 1030, 840.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O), sal sódica de la N-(4-bromobencil)-L-valina, δ (ppm): 0,90 (t, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,7-1,9 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,83 (d, 1H, -CH-COONa), 3,4-3,8 (dd, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 7,27 (d, 2H, ArH), 7,55 (d, 2H, ArH).

## ES 2 309 741 T3

(2) A una suspensión de 10 g (34,6 mmol) de p-toluensulfonato de L-valina en 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden a 20-25°C y bajo atmósfera de nitrógeno 8,0 mL (38 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano. Después de agitar la mezcla a 20-25°C durante una hora se añaden 13,2 mL (76 mmol) de diisopropiletilamina y 8,64 g (34,6 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo y se calienta a reflujo. Cuando todo el bromuro de 4-bromobencilo se haya consumido se evapora el disolvente a presión reducida, se añaden 100 mL de agua y después de 1 h a 0°C se filtra el sólido y se seca en estufa de aire a 40°C para obtener 8,8 g (89%) de N-(4-bromobencil)-L-valina.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. = 100%.

(3) Se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 52 mL (0,21 mol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una mezcla formada por 23,5 g (0,20 mol) de L-valina y 38,5 mL (0,22 mol) de diisopropiletilamina en 12,5 mL de DMF. Después de 1 h a 80°C la suspensión pasa a una solución nítida. Seguidamente, se añaden en porciones y controlando la exotermia 50 g (0,20 mol) de bromuro de 4-bromobencilo y se deja reaccionar a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfría a 20-25°C, se añaden 250 mL de Tolueno y una solución formada por 250 mL de agua y 80 mL de NaOH 40%. La fase acuosa resultante se lava dos veces con 100 mL de AcOEt, se destilan restos de disolvente y se lleva a pH 6-7 con HCl 3N. El sólido obtenido se filtra y se lava con 250 mL de IPA para dar 43,9 g (76,5%) de N-(4-bromobencil)-L-valina.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. = 100%.

### Ejemplo 4

#### Obtención de la N-(4-iodobencil)-L-valina

(1) Se calienta a reflujo una mezcla formada por 2,3 g (6,62 mmol) del éster metílico de la N-(4-iodobencil)-L-valina obtenido en el ejemplo 2 y 0,92 g (13,94 mmol) de KOH 85% disueltos en 23 mL de metanol y 2 mL de agua. Después de mantener la reacción 5 h a reflujo, se enfría a 20-25°C y se acidifica a pH 7 con HCl 1N. Tras agitar la suspensión 1 h a 20-25°C, se filtra y se lava con agua para obtener 1,8 g (82,2%) de N-(4-iodobencil)-L-valina. P.f. = 256-258°C.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. = 99,38%.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 1610, 1490, 1460, 1410, 1210, 1005, 830.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ), sal sódica de la N-(4-iodobencil)-L-valina,  $\delta$  (ppm): 0,90 (t, 6H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,7-1,9 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,84 (d, 1H,  $-\text{CH}-\text{COONa}$ ), 3,4-3,8 (dd, 2H,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-$ ), 7,15 (d, 2H, ArH), 7,75 (d, 2H, ArH).

(2) A una suspensión de 12 g (41,5 mmol) de p-toluensulfonato de L-valina en 120 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden a 20-25°C y bajo atmósfera de nitrógeno 9,6 mL (45,5 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano. Después de agitar la mezcla a 20-25°C durante 2 h se añaden 15,9 mL (91,3 mmol) de diisopropiletilamina y 12,3 g (41,5 mmol) de bromuro de 4-iodobencilo y se calienta a reflujo. Cuando todo el bromuro de 4-iodobencilo se haya consumido se evapora el disolvente a presión reducida, se añaden 120 mL de agua y después de 1 h a 0°C se filtra el sólido y se seca en estufa de aire a 40°C para obtener 11,6 g (84%) de N-(4-iodobencil)-L-valina.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. = 100%.

(3) Se añaden bajo atmósfera de nitrógeno 45,8 mL (0,185 mol) de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una mezcla formada por 21,7 g (0,185 mol) de L-valina y 32,3 mL (0,185 mol) de diisopropiletilamina en 12,5 mL de DMF. Después de 1 h a 80°C la suspensión pasa a una solución nítida. Seguidamente, se añaden en porciones a 50°C y controlando la exotermia 50 g (0,168 mol) de bromuro de 4-iodobencilo y se deja reaccionar a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfría a 20-25°C, se añaden 250 mL de Tolueno y una solución formada por 250 mL de agua y 80 mL de NaOH 40%. La fase acuosa resultante se lava dos veces con 100 mL de AcOEt, se destilan restos de disolvente y se lleva a pH 6-7 con HCl 3N. El sólido obtenido se filtra y se lava con 250 mL de IPA para dar 47,9 g (85,3%) de N-(4-iodobencil)-L-valina.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. = 100%.

### Ejemplo 5

#### Obtención de la N-(4-bromobencil)-N-valeril-L-valina

Se deja en agitación durante 1 h y bajo atmósfera de nitrógeno una mezcla formada por 5 g (17,47 mmol) de N-(4-bromobencil)-L-valina y 5,9 g (70,24 mmol) de bicarbonato sódico en 50 mL de THF seco. La suspensión anterior se enfría a 0°C y se le añade a lo largo de 15 min 4,2 mL (35,41 mmol) de cloruro de valeroilo. Seguidamente, se deja la mezcla reaccionar a 20-25°C durante 3 h, se añaden 50 mL de agua y se destila a presión reducida el THF. La solución resultante se lleva a pH 2 con HCl 35% y se acaban de destilar restos de THF. El sólido obtenido se filtra, se lava con 50 mL de agua y se seca a estufa de vacío para obtener 5,9 g (91,2%) de N-(4-bromobencil)-N-valeril-L-valina. El sólido se recrystaliza de una mezcla de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  2:1. P.f. = 123°C.

## ES 2 309 741 T3

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. > 98%.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 1720, 1590, 1480, 1420, 1250.

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,8-1,1 (m, 9H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,2-1,5 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,5-1,8 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,4 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 2,7 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,7 (d, 1H,  $-\text{CH}-\text{COOH}$ ), 4,3-4,8 (dd, 2H, Ar- $\text{CH}_2-$ ), 7,1 (d, 2H, ArH), 7,5 (d, 2H, ArH).

### Ejemplo 6

10

#### *Obtención de la N-(4-iodobencil)-N-valeril-L-valina*

De una forma análoga al ejemplo 5 se obtienen 11,5 g (91,8%) de N-(4-iodobencil)-N-valeril-L-valina a partir de 10 g (30,01 mmol) de N-(4-iodobencil)-L-valina y 7,12 mL (60,03 mmol) de cloruro de valeroilo. El sólido se  
15 recristaliza de una mezcla de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  2:1. P.f. = 126-127°C.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. > 99%.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 1725, 1595, 1480, 1405, 1255.

20

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,8-1,1 (m, 9H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,2-1,5 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,5-1,8 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,4 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 2,7 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,7 (d, 1H,  $-\text{CH}-\text{COOH}$ ), 4,3-4,8 (dd, 2H, Ar- $\text{CH}_2-$ ), 6,9 (d, 2H, ArH), 7,7 (d, 2H, ArH).

### Ejemplo 7

#### *Obtención de (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il) -N-pentanoil-N- [2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il metil] amina (Valsartán)*

#### *Catálisis homogénea*

(1) a una mezcla formada por 1,35 mL de etanol, 13,5 mL de 1,2-dimetoxietano y 4 mL de agua se añaden 0,50 g (1,35 mmol) de N-(4-bromobencil)-N-valeril-L-valina, 0,308 g (1,62 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, 0,156 g (0,135 mmol) de paladio tetraquitrifenilfosfina y 0,324 g (8,1 mmol) de NaOH. La mezcla, después de purgar con suave burbujeo de nitrógeno durante 5 min, se calienta a reflujo durante 12 h. La reacción se enfría a 20-25°C y se añade 25 mL de AcOEt y 25 mL de agua. La fase acuosa decantada se lleva a pH 1-2 con HCl 37% y se extrae con 25 mL de AcOEt. Tras evaporar a sequedad la fase de AcOEt y purificar por cromatografía por gel de sílice (eluyente AcOEt/Heptano/AcOH 15:5:0,2) se obtienen 0,356 g (60,5%) de Valsartán.

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0,8-1,1 (m, 9H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,3-1,5 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,5-1,8 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,6 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 2,7 (m, 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,5 (d, 1H,  $-\text{CH}-\text{COOH}$ ), 4,3-5,0 (dd, 2H, Ar- $\text{CH}_2-$ ), 7,0-7,7 (m, 7H, ArH), 8,0-8,1 (d, 1H, ArH en posición *orto* al anillo de tetrazol).

(2) a una mezcla formada por 3 mL de metanol, 0,9 mL de agua y 0,096 g (2,4 mmol) de NaOH se añaden 0,250 g (0,60 mmol) de N-(4-iodobencil)-N-valeril-L-valina, 0,137 g (0,72 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico y 0,035 g (0,030 mmol) de paladio tetraquitrifenilfosfina. La mezcla, después de purgar con suave burbujeo de nitrógeno durante 5 min, se calienta a reflujo durante 2 h. La reacción se enfría a 20-25°C, se destila a vacío el metanol y se añade 25 mL de AcOEt y 25 mL de agua. La fase acuosa decantada se lleva a pH 1-2 con HCl 37% y se extrae con 25 mL de AcOEt. Tras evaporar a sequedad la fase de AcOEt y purificar por cromatografía por gel de sílice (eluyente AcOEt/Heptano/AcOH 15:5:0,2) se obtienen 0,230 g (88%) de Valsartán.

(3) Se burbujea nitrógeno durante 5 min. a una mezcla formada por 0,50 g (1,35 mmol) de N-(4-bromobencil)-N-valeril-L-valina, 0,308 g (1,62 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, 0,0028 g (0,016 mmol) de cloruro de paladio y 0,0084 g (0,032 mmol) de trifenilfosfina en una solución de 2,06 mL (13,0 mmol) de metóxido sódico en metanol al 30% y 5 mL de metanol. Se calienta a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h, se añaden 0,050 g de carbón activo y se agita a la misma temperatura durante 15 min. más. Después de enfriar a 20-25°C, se filtra, se evapora el metanol y se trata con 25 mL de HCl 1N y 25 mL de AcOEt. La fase de AcOEt se seca con sulfato sódico anhidro y después de destilar el disolvente se purifica el crudo obtenido por cromatografía por gel de sílice (eluyente AcOEt/Heptano/AcOH 15:5:0,2) para obtener 0,327 g (55,6%) de Valsartán.

60

(4) Se burbujea nitrógeno durante 5 min. a una mezcla formada por 0,20 g (0,48 mmol) de N-(4-iodobencil)-N-valeril-L-valina, 0,115 g (0,61 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, 0,017 g (0,024 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y 0,115 g (2,87 mmol) de NaOH en 2,4 mL de metanol y 0,7 mL de agua. La reacción se calienta a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurridas 3 h, la reacción se da por acabada y se destila el metanol. El crudo se trata con 25 mL de HCl 1N y 25 mL de AcOEt. La fase de AcOEt se seca con sulfato sódico anhidro y después de destilar el disolvente se purifica el crudo obtenido por cromatografía por gel de sílice (eluyente AcOEt/Heptano/AcOH 15:5:0,2) para obtener 0,178 g (85%) de Valsartán.

65

*Catálisis heterogénea*

(5) Se calienta a 70°C durante 10 h una mezcla formada por 1 g (2,70 mmol) de N-(4-bromobencil)-N-valeril-L-valina, 0,513 g (2,70 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, 0,120 g de 5% Pd/C en pasta (0,028 mmol de paladio) y 0,0084 g (0,032 mmol) de trifenilfosfina en una solución de 4,1 mL (21,5 mmol) de metóxido sódico en metanol al 30% y 10 mL de metanol. La reacción se enfría a 20-25°C, se filtra el catalizador y se destila al vacío el metanol. El residuo resultante se disuelve en 25 mL de agua y, tras lavar con 25 mL de AcOEt, se acidifica a pH 3 con HCl 3N y se extrae dos veces con 20 mL de AcOEt. Las fases de AcOEt reunidas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después de destilar el disolvente se purifica el crudo obtenido por cromatografía por gel de sílice (eluyente AcOEt/Heptano/AcOH 15:5:0,2) para obtener 0,683 g (58%) de Valsartán.

De una forma análoga se obtienen 0,745 g (71,4%) de Valsartán a partir de 1 g (2,4 mmol) de N-(4-iodobencil)-N-valeril-L-valina, 0,546 g (2,88 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, 0,120 g de 5% Pd/C en pasta (0,028 mmol de paladio) y 0,0074 g (0,028 mmol) de trifenilfosfina en una solución de 3,7 mL (19,4 mmol) de metóxido sódico en metanol al 30% y 10 mL de metanol.

(6) Se calienta a 70°C durante 2 h una mezcla formada por 0,1 g (0,24 mmol) de N-(4-iodobencil)-N-valeril-L-valina, 0,055 g (0,29 mmol) de ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, 0,038 g (0,95 mmol) de NaOH, 0,0102 g de 5% Pd/C en pasta (0,0024 mmol de paladio) y 0,0020 g (0,0035 mmol) de la sal trisódica del 3,3',3''-fosfinidinatri (bencenosulfonato) en 1 mL de agua. Después de enfriar la mezcla a 20-25°C se filtra el catalizador y se añade 0,1 mL de ácido acético glacial para obtener una vez filtrado y secado en estufa de aire a 45°C, 0,086 g de Valsartán crudo. Tras purificar este crudo por cromatografía por gel de sílice (eluyente AcOEt/Heptano/AcOH 15:5:0,2) se obtienen 0,072 g (68%) de Valsartán.

#### 25 Purificación del crudo de Valsartán

Una solución formada por 20 g de Valsartán crudo obtenidos según el ejemplo 7 (2) disueltos en 160 mL de AcOEt se trata con 1 g de carbón activo neutro a 45-50°C durante 1 h. La mezcla se filtra y sobre la solución nítida obtenida se adiciona lentamente a 20-25°C metilciclohexano hasta observar precipitación (aproximadamente 120 mL). La mezcla en un primer momento se espesa para posteriormente obtener una suspensión fluida, momento en el que se continúa la adición lenta de 120 mL más de metilciclohexano. La mezcla se deja agitando a 20-25°C durante 3 h, se filtra y se seca a estufa de vacío a 45°C para obtener 14 g de Valsartán como sólido blanco.

La pureza enantiomérica se determina por HPLC quiral dando e.e. >99,5%.

#### Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

#### Documentos de patente citados en la descripción

- 45 • ES 2084801 T [0003] • EP 594022 A [0007]
- EP 443983 A [0003] • WO 9609301 A [0007]
- DE 4313747 [0007] • EP 1254899 A [0010]
- 50 • DE 4407488 [0007] • DE 4313737 [0032]
- US 5596006 A [0007]

#### 55 Documentos no pertenecientes a la patente citados en la descripción

- OEHLBERG L *et al.* One-pot three-step solution phase synthesis of thiohydantoins using microwave heating. *Synlett*, 2001, vol. 12, 1893-1896 [0008]
- 60 • MOENIUS T *et al.* Carbon-14 labelling of DIOVAN in its valine-moiety. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, 2000, vol. 43, 1245-1252 [0009]
- T.W. GREENE; P.G.M. WATS. *Protective groups in organic synthesis*. 1999, 369 [0023]
- 65 • A. ARRIETA. *Syn. Commun.*, 1982, 1050-52 [0039]
- J.F. KLEBE. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, vol. 88, 3390-95 [0042]

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo, Valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **caracterizado** por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

a) Desplazamiento del grupo Y de un compuesto de fórmula (II) por la L-valina protegida de fórmula (III):

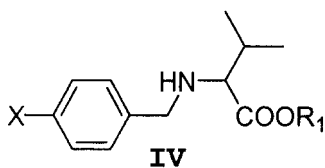


donde:

X significa halógeno o un grupo-OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F;

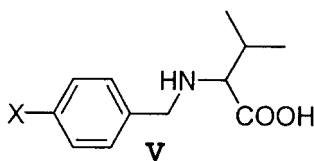
Y significa cualquier grupo saliente capaz de ser desplazado por la amina del compuesto de fórmula (III); y

R<sub>1</sub> significa un grupo protector de ácidos carboxílicos, a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C y en presencia de un disolvente orgánico aprótico y una base orgánica o una base inorgánica para dar un compuesto de fórmula (IV):

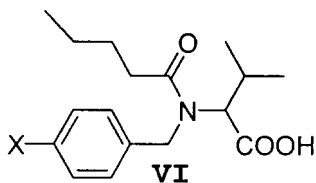


donde X y R<sub>1</sub> tienen el significado definido anteriormente, siempre que cuando X sea Cl, R<sub>1</sub> es distinto de metilo;

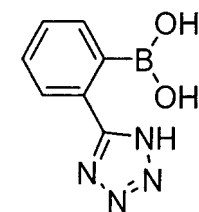
b) Desprotección del grupo R<sub>1</sub> del compuesto de fórmula (IV) para dar el compuesto de fórmula (V):



c) N-Acilación del compuesto de fórmula (V) con cloruro de valeroilo en un medio disolvente orgánico aprótico, en presencia de una base orgánica o inorgánica y a una temperatura comprendida entre -20 y 40°C, para dar el compuesto de fórmula (VI):

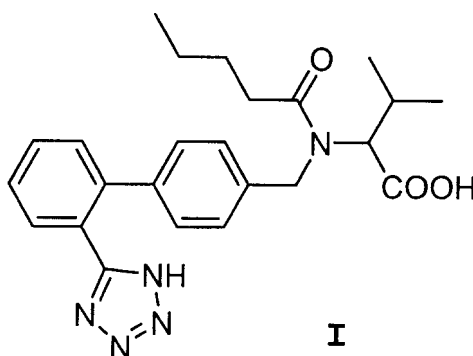


d) Acoplamiento del compuesto de fórmula (VI) con el ácido 2-(1H-tetrazol-5-il)fenilborónico, de fórmula (VII):



VII

en un medio disolvente seleccionado entre orgánico polar o acuoso, o una mezcla de agua y disolvente miscible en agua, en presencia de una base orgánica o inorgánica, capaz de formar una sal con el anillo de tetrazol del compuesto de fórmula (VII), a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C, con un catalizador de paladio y, si se requiere, un ligando, para obtener Valsartán de fórmula (I)



I

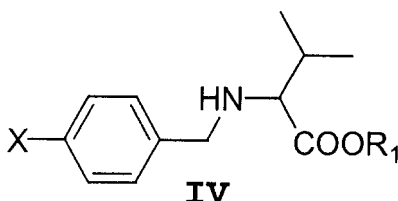
y eventualmente, si se precisa, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa a) dicho desplazamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 40 y 100°C, en presencia de dimetilformamida (DMF) y una base orgánica seleccionada entre trialkilamina, preferiblemente DIPEA, o una base inorgánica seleccionada entre una base inorgánica capaz de captar el ácido HY desprendido en la sustitución.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa b) dicha desprotección se lleva a cabo mediante hidrólisis en medio ácido o básico.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa c) dicha N-acilación se lleva a cabo en tetrahydrofurano, en presencia de NaHCO<sub>3</sub> y a una temperatura comprendida entre -10 y 10°C.

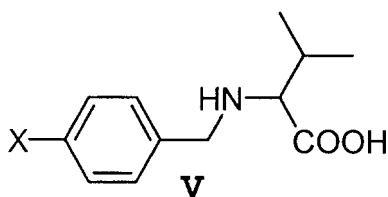
5. Intermedio de síntesis de fórmula (IV):



IV

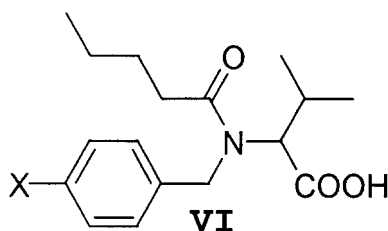
donde X significa halógeno o un grupo-OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toliilo, metilo o F, y R<sub>1</sub> un grupo protector de ácidos carboxílicos, siempre que cuando X es F, Cl o Br, R<sub>1</sub> es distinto de metilo.

6. Intermedio de síntesis de fórmula (V):



donde X significa halógeno o un grupo-OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toloilo, metilo o F.

7. Intermedio de síntesis de fórmula (VI):



donde X significa halógeno o un grupo-OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toloilo, metilo o F.

8. Procedimiento para la obtención del intermedio de síntesis de fórmula (V), **caracterizado** por el hecho de que comprende:

a) Desplazamiento del grupo Y de un compuesto de fórmula (II) por la L-valina protegida por grupos trimetilsililo (TMS) de fórmula (VIII):



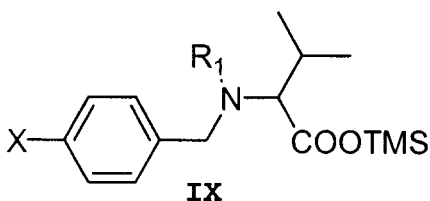
donde:

X significa halógeno o un grupo-OSO<sub>2</sub>R, donde R es CF<sub>3</sub>, toloilo, metilo o F;

Y significa cualquier grupo saliente capaz de ser desplazado por la amina del compuesto VIII; y

R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un grupo trimetilsililo (TMS);

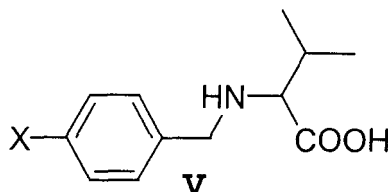
a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C y en presencia de un disolvente orgánico aprótico y una base orgánica o inorgánica capaz de captar el ácido HY desprendido en la sustitución, para dar un compuesto de fórmula (IX):



donde X y R<sub>1</sub> tienen el significado definido anteriormente, seguido por:

## ES 2 309 741 T3

b) Desprotección de los grupos TMS del compuesto de fórmula (IX) en un “work-up” acuoso, para dar finalmente el compuesto de fórmula (V):



9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** por el hecho de que las etapas a) y b) se llevan a cabo en una reacción “one pot”.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 9, **caracterizado** por el hecho de que, cuando el agente sililante es 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS), la reacción “one pot” comprende:

a) Formación previa del p-toluensulfonato de la L-valina en un disolvente polar;

b) Protección “*in situ*” del p-toluensulfonato de la L-valina con un equivalente de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) en presencia de un disolvente orgánico aprótico en condiciones anhidras;

c) Desplazamiento del grupo Y del compuesto de fórmula (II) en dicho disolvente orgánico aprótico a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C y en presencia de una base orgánica;

d) Hidrólisis de los grupos trimetilsililo en un “work-up” acuoso.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa a) dicho disolvente polar es alcohol o agua.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa c) dicho desplazamiento tiene lugar a una temperatura comprendida entre 40 y 100°C y en presencia de una base orgánica tipo trialkilamina seleccionada entre DIPEA.

13. Procedimiento según las reivindicaciones 8 y 9, **caracterizado** por el hecho de que, cuando el agente sililante es la *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), la reacción “one pot” comprende:

a) Protección “*in situ*” del ácido carboxílico de la L-valina con 1 equivalente de *N,O*-Bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA) en presencia de un disolvente orgánico aprótico en condiciones anhidras;

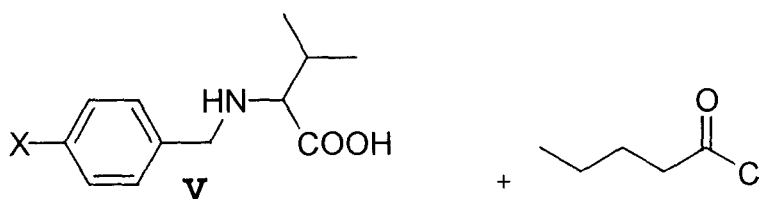
b) Desplazamiento del grupo Y del compuesto de fórmula (II) a una temperatura comprendida entre 25 y 150°C y en presencia de una base orgánica; e

c) Hidrólisis del grupo trimetilsililo en un “work-up” acuoso, para dar el compuesto de fórmula (V).

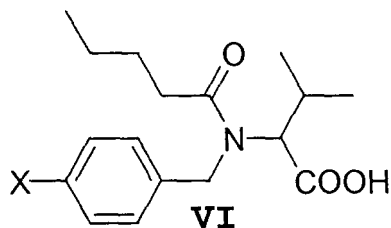
14. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa a) dicho disolvente orgánico es DMF.

15. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** por el hecho de que en dicha etapa b) dicho desplazamiento tiene lugar a una temperatura comprendida entre 40 y 100°C y en presencia de una base orgánica tipo trialkilamina seleccionada entre DIPEA.

16. Procedimiento para la obtención del intermedio de síntesis de fórmula (VI), **caracterizado** por el hecho de que consiste en la N-acilación, sin protección del ácido carboxílico del compuesto de fórmula (V), con cloruro de valeroilo:



en presencia de un disolvente orgánico aprótico y una base orgánica o inorgánica y a una temperatura comprendida entre -20 y 40°C, para dar el compuesto de fórmula (VI):

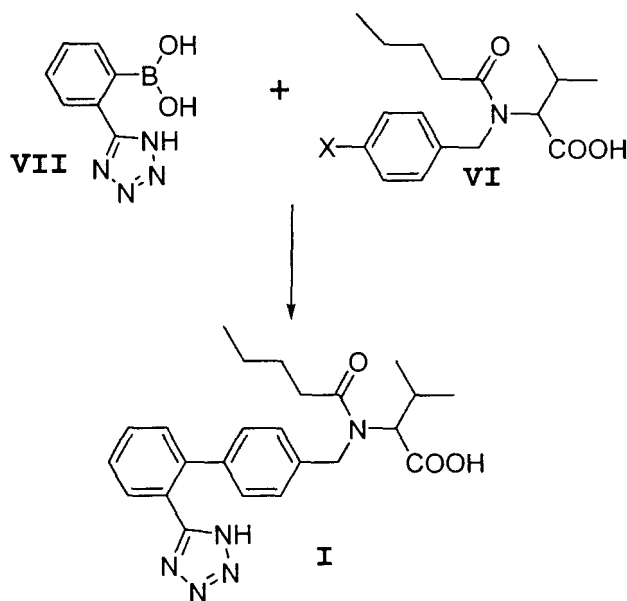


donde X tiene el significado definido anteriormente.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** por el hecho de que dicho disolvente orgánico aprótico es tetrahidrofurano (THF) y dicha base inorgánica es NaHCO<sub>3</sub>.

18. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado** por el hecho de que dicha acilación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -10 y 10°C.

19. Procedimiento para la obtención de Valsartán, de fórmula I, **caracterizado** por el hecho de que consiste en el acoplamiento del intermedio de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII:



donde X tiene el significado definido anteriormente,

en presencia de un disolvente seleccionado entre un disolvente orgánico polar o acuoso, o una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua, una base orgánica o inorgánica capaz de formar una sal con el anillo de tetrazol y en presencia de cantidades catalíticas de un compuesto de paladio, a una temperatura comprendida entre 25°C y 150°C.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C.

21. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** por el hecho de que dicho acoplamiento se lleva a cabo en fase homogénea, si el compuesto de paladio es soluble en el medio de reacción, o en fase heterogénea si el compuesto de paladio es insoluble en el medio de reacción.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** por el hecho de que si el compuesto de paladio es soluble en el medio de reacción se selecciona entre Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(AcO)<sub>2</sub>.

23. Procedimiento según la reivindicación 21, **caracterizado** por el hecho de que si el compuesto de paladio es insoluble en el medio de reacción se utiliza Pd/C y la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de un ligando.

## ES 2 309 741 T3

24. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** por el hecho de que dicho ligando es de tipo fosfina, preferiblemente trifenilfosfina o una fosfina soluble en agua.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** por el hecho de que dicha fosfina soluble en agua es la sal trisódica del 3,3',3''-fosfinidinatriis(bencenosulfonato).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65