

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504800
(P2009-504800A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 255/58 (2006.01)	C07C 255/58	CSP
C07C 55/06 (2006.01)	C07C 55/06	4H006
C07C 253/30 (2006.01)	C07C 253/30	4H039
C07D 257/04 (2006.01)	C07D 257/04	E
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00	F

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-527597 (P2008-527597)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月29日 (2006. 6. 29)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年4月16日 (2008. 4. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/IN2006/000220
 (87) 国際公開番号 W02007/032019
 (87) 国際公開日 平成19年3月22日 (2007. 3. 22)
 (31) 優先権主張番号 992/MUM/2005
 (32) 優先日 平成17年8月22日 (2005. 8. 22)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

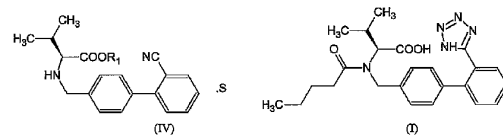
(71) 出願人 508056327
 アレンビク リミテッド
 インド国 グジャラート 390 003
 バドダラ アレンビク ロード アレン
 ビク キャンパス
 (74) 代理人 110000578
 名古屋国際特許業務法人
 (72) 発明者 ソニ ロビット ラビカント
 インド国 グジャラート 390 003
 バドダラ アレンビク ロード アレン
 ビク リミテッド内
 (72) 発明者 バソヤ サンジャイ ラカバイ
 インド国 グジャラート 390 003
 バドダラ アレンビク ロード アレン
 ビク リミテッド内

最終頁に続く

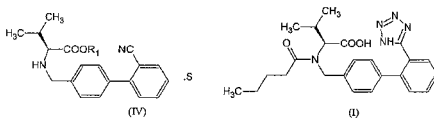
(54) 【発明の名称】 バルサルタンの調製方法

(57) 【要約】

本発明は、N [(2'-シアロピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-パリンメチルエステルの有機酸塩である、式(I V)の新規な化合物に関する。本化合物は、化学的には(S) N (1 カルボキシ 2 メチルプロブ 1 イル) N ペンタノイル N [(2'-(1H テトラゾル 5 イル)ピフェニル 4 イルメチル)アミン]として知られる、式(I)のバルサルタンの調製方法にとって有用な中間体である。本発明は、また式(I V)の新規な中間体を用いたバルサルタンの調製方法に関する。



【化 3 1】

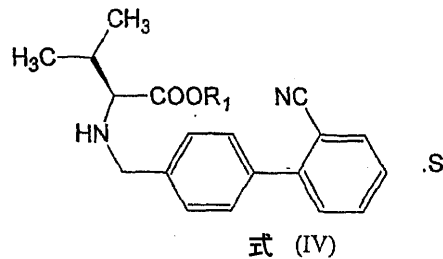


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IV) の N [(2'-シアノフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステルの新規な有機酸塩であって、

【化 1】



10

式 (IV) において、 R_1 がメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、*S* がシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸から選択された有機酸を表すことを特徴とする有機酸塩。

【請求項 2】

20

R_1 がメチル、あるいはエチル、もしくはベンジルを表し；*S* がシュウ酸を表すことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

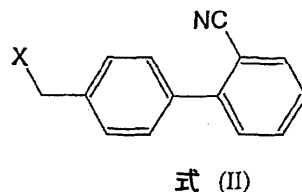
【請求項 3】

式 (IV) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステルの有機酸塩の調製方法であって、

該調製方法は下記のステップ (a) 及び (b) を含み、

ステップ (a) は、式 (II) の 4-ハロメチル-2'-シアノピフェニルを反応させることであり、

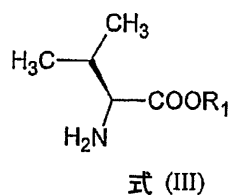
【化 2】



30

式 (II) において、*X* が、式 (III) の L-バリンエステル誘導体を伴った Cl あるいは Br から選択されたハロゲンを表し、

【化 3】

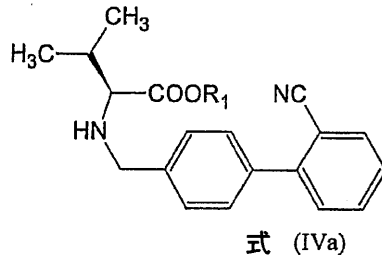


40

式 (III) において、 R_1 が、塩基及び溶媒の存在下において、任意的に触媒の存在下で、式 (IVa) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステル誘導体を形成するための、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、

50

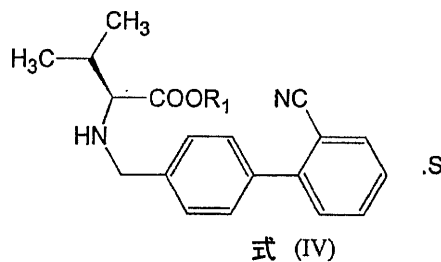
【化 4】



式 (IVa) において、 R_1 がメチル、エチル、 n プロピル、イソプロピル、 n ブチル、 $tert$ ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、

ステップ (b) は、式 (IVa) の N-[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-パリンエステル誘導体を有機酸により処理して、式 (IV) の化合物を得ることであり、

【化 5】



式 (IV) において、 R_1 がメチル、エチル、 n プロピル、イソプロピル、 n ブチル、 $tert$ ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、 S がシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸から選択された有機酸を表すことを特徴とする調製方法。

【請求項 4】

R_1 がメチル、あるいはエチル、もしくはベンジルを表し、 X が Br を表し、 S がシュウ酸を表すことを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ (a) における塩基が、有機塩基、無機塩基あるいはそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム $tert$ ブトキシド、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジンから選択されることを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

塩基が好ましくは炭酸ナトリウムあるいは炭酸カリウムであることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ (a) における触媒が、ヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムから選択されたアルカリ金属ハライドであることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ (a) における溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセト

ニトリル、キシレン、トルエン、2 塩化メチレン、2 塩化エチレンあるいはクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、メタノール、エタノール、*n* プロパノール、イソプロパノール、*n* ブタノール、イソブタノール、*tert* ブタノール、*n* アミルアルコール、イソアミルアルコールあるいは *tert* アミルアルコールのようなアルコールから選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

溶媒がアセトニトリルであることを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (b) における有機酸が、シュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p* トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 12】

有機酸がシュウ酸であることを特徴とする、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ (b) が、任意的に水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*tert* ブタノール、トルエン、*n* ヘキサン、*o* キシレン、*n* ヘプタン、2 塩化メチレン、2 塩化エチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはそれらの混合物から選択された溶媒の存在下において行われることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

20

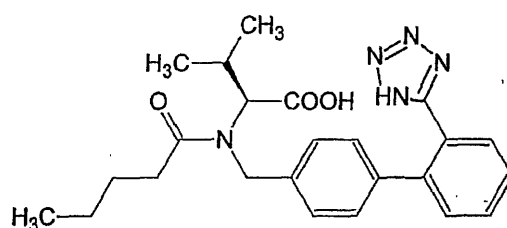
【請求項 14】

前記溶媒が *o* キシレン、水あるいはそれらの混合物であることを特徴とする、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

式 (I) の (S) N (1 カルボキシ 2 メチルプロピル) N ペンタノイル N [2' (1H テトラゾル 5 イル) ビフェニル 4 イルメチル] アミン (バルサルタン) の調製方法であって、該調製方法は下記のステップ (a) 乃至 (d) を含み、

【化 6】

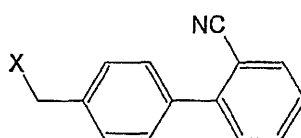


式 (I)

30

ステップ (a) は、式 (II) の 4-ハロメチル-2'-シアノビフェニルを反応させることであり、

【化 7】

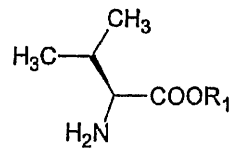


式 (II)

40

式 (II) において、X が、式 (III) の L-バリンエステル誘導体を伴った Cl あるいは Br から選択されたハロゲンを表し、

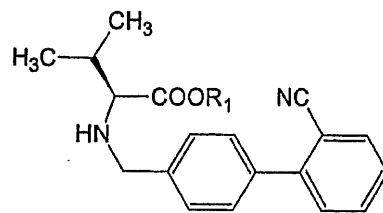
【化 8】



式 (III)

式 (III) において、 R_1 が、塩基及び溶媒の存在下において、任意的に触媒の存在下で、式 (IVa) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステル誘導体を形成するための、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 、 C_4 アルキルを表し、

【化 9】

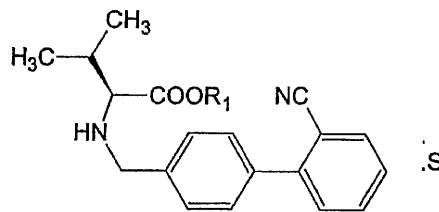


式 (IVa)

式 (IVa) において、 R_1 がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 、 C_4 アルキルを表し、

ステップ (b) は、式 (IVa) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステル誘導体を有機酸により処理して、式 (IV) の化合物を得ることであり、

【化 10】



式 (IV)

式 (IV) において、 R_1 がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 、 C_4 アルキルを表し、S がシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸から選択された有機酸を表し、

ステップ (c) は、式 (IV) の化合物を式 (V) のパレロイルハライドによりアシル化することであり、

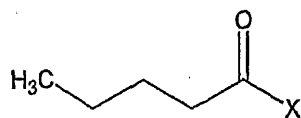
10

20

30

40

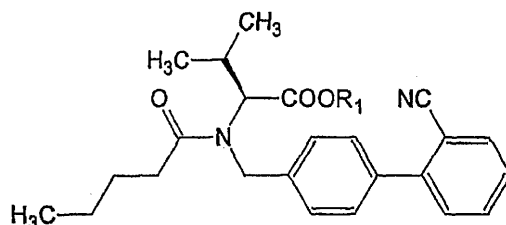
【化 1 1】



式 (V)

式 (V) において、X が、塩基及び水の存在下において任意的に有機溶媒の存在下で式 (VI) の化合物を得るための、Cl あるいは Br から選択されたハロゲンであり、

【化 1 2】



式 (VI)

式 (VI) において、R₁ がメチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n ブチル、tert ブチル、2 メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C₁ - C₄ アルキルを表し、

ステップ (d) は、本文中に記載の方法あるいは従来の方法により、式 (VI) の化合物を変換して式 (I) の化合物を得ることである、ことを特徴とする方法。

【請求項 16】

ステップ (a) における前記塩基が、有機塩基、無機塩基あるいはそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert ブトキシド、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジンから選択されることを特徴とする、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

ステップ (a) における塩基が、好ましくは炭酸ナトリウムあるいは炭酸カリウムであることを特徴とする、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ステップ (a) における前記触媒が、ヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムから選択されたアルカリ金属ハライドであることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

ステップ (a) における前記溶媒が、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、キシレン、トルエン、2 塩化メチレン、2 塩化エチレンあるいはクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、メタノール、エタノール、n プロパノール、イソプロパノール、n ブタノール、イソブタノール、tert ブタノール、n アミルアルコール、イソアミルアルコールあるいは tert アミルアルコールのようなアルコールから選択されることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

溶媒がアセトニトリルであることを特徴とする、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

ステップ (b) における前記有機酸が、シュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、p トルエンサルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビ

10

20

30

40

50

ン酸から選択されることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 23】

有機酸がシュウ酸であることを特徴とする、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ステップ (b) が、任意的に水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert ブタノール、トルエン、n ヘキサン、o キシレン、n ヘプタン、2 塩化メチレン、2 塩化エチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはそれらの混合物から選択された溶媒の存在下において行われることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 25】

前記溶媒が o キシレン、水あるいはそれらの混合物であることを特徴とする、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

ステップ (c) における前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert ブトキシド、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジンから選択されることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 27】

塩基が、重炭酸ナトリウムあるいは重炭酸カリウムであることを特徴とする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

ステップ (c) における前記有機溶媒が、2 塩化メチレン、クロロホルム、2 塩化エチレン、o キシレン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドから成る群から選択されることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

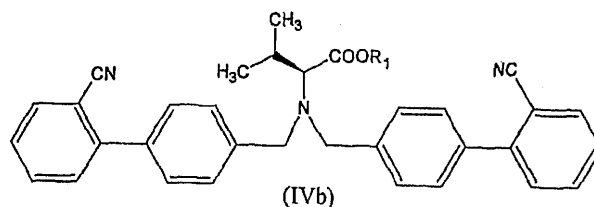
【請求項 29】

前記有機溶媒が o キシレンであることを特徴とする、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

実質的に式 (IVb) の二量体不純物を含まない、式 (IV) の N [(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-(L) パリンエステルの有機酸塩。

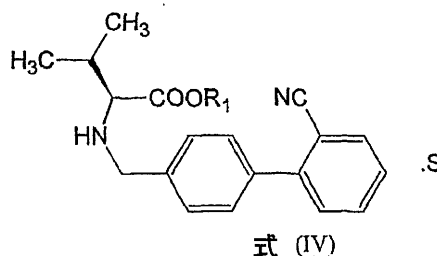
【化 13】



【請求項 31】

バルサルタン (I) の合成における、(IV) の N [(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-(L)-パリンエステルの新規な有機酸塩の使用であって、

【化 14】



10

20

30

40

50

式 (IV) において、 R_1 がメチル、エチル、 n プロピル、イソプロピル、 n ブチル、 $tert$ ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された $C_1 - C_4$ アルキルを表し、 S がシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸から選択された有機酸を表すことを特徴とする、有機酸塩の使用。

【請求項 3 2】

添付された本文、説明および例に記載されているような式 (I) のバルサルタンの調製方法。

【発明の詳細な説明】

10

【発明の詳細の説明】

【0001】

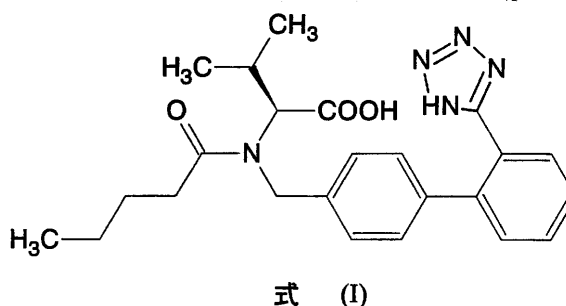
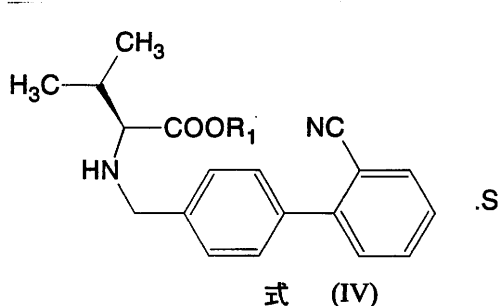
発明の分野

本発明は、式 (IV) の N [(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル] (L) バリンエステル有機酸塩という新規な化合物であって、化学的には (S)- N [(1-カルボキシ-2-メチルプロピル) N -ペンタノイル N [(2'-(1H-テトラゾル-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミンとして知られている、式 (I) のバルサルタンを調製するための中間体として有用な化合物に関する。バルサルタンは、降圧剤として有用である。本発明はまた、式 (IV) の新規な中間体を用いたバルサルタンの調製方法に関する。

20

【0002】

【化 1 5】



30

【0003】

式 (IV) において、 R_1 はメチル、エチル、 n プロピル、イソプロピル、 n ブチル、 $tert$ ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された $C_1 - C_4$ アルキルを表し、 S はシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸等から選択された有機酸を表す。

発明の背景及び先行技術

40

バルサルタンは、高血圧、不安神経症、緑内障及び心臓麻痺の治療に有用なアンギオテンシンII拮抗薬群に属する。バルサルタンは、AT1受容体亜型上で作用する経口で有効な特効性のアンギオテンシンII拮抗薬である。バルサルタンは、高血圧及び心不全を制御するのに有用である。

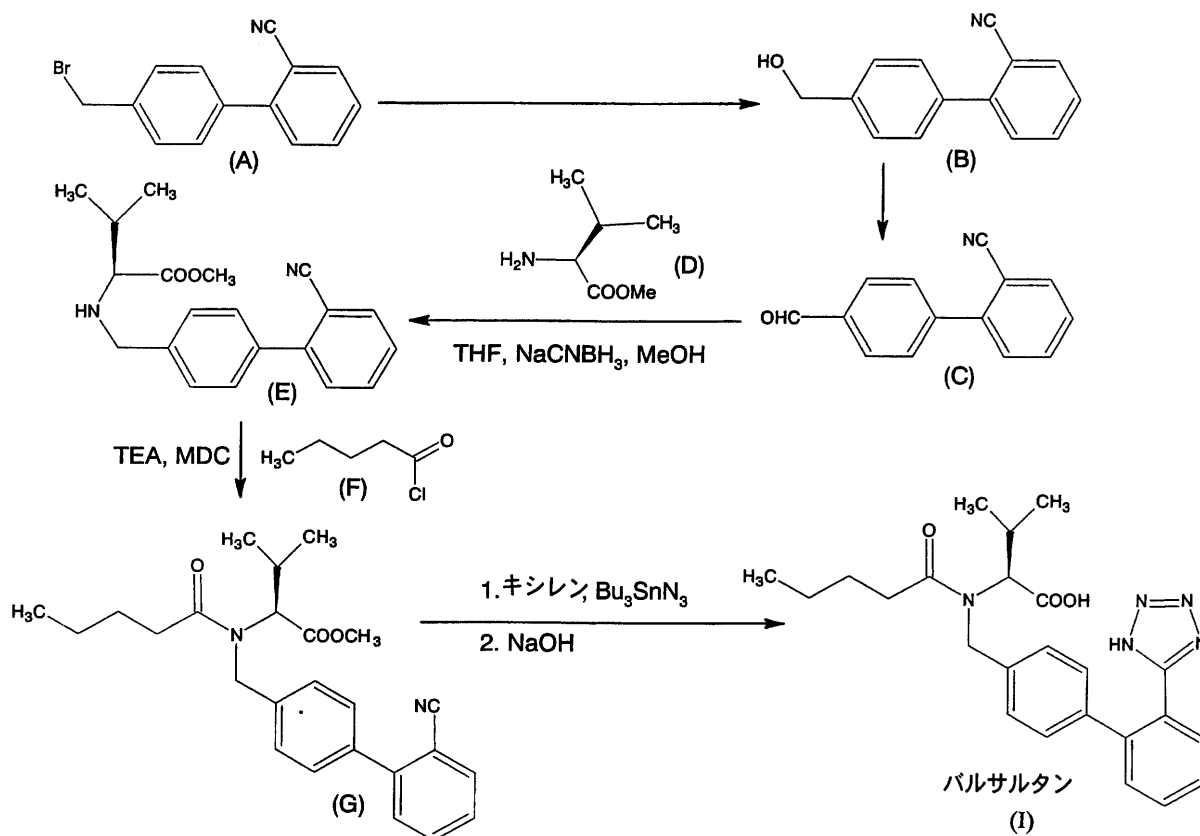
【0004】

バルサルタンの調製方法は、図式-Iの概略図により示されているように、米国特許 No. 5,339,578 において開示されている。

図式-I:

【0005】

【化 16】



10

20

【0006】

この合成は、式(A)の4-プロモメチル-2'-シアノビフェニルの、式(C)のカルバルデヒドへの変換を含んでいる。さらに、カルバルデヒドは、還元性条件下で式(D)のL-バリンのメチルエステルとともに縮合され、式(E)のN-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-L-バリンメチルエステルが生じ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製される。トリエチルアミン存在下における式(E)の化合物と式(F)のn-パレロイルクロリドとの反応によって、式(G)のN-パレリル-N-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-L-バリンメチルエステルが生じる。フラッシュクロマトグラフィーによる精製の後、式(G)の化合物はキシレン中のアジ化トリブチルスズ存在下で環化され、水酸化ナトリウム存在下でバルサルタン(I)に変換される。

30

【0007】

L-バリンメチルエステルとカルバルデヒドの縮合は、シアノヒドリドホウ酸ナトリウムのような試薬を必要とするが、試薬は高価である。また、調製方法はフラッシュクロマトグラフィーによる中間体の精製を含んでいるが、フラッシュクロマトグラフィーは時間がかかり、煩雑で商業規模での採用が難しい。

40

【0008】

米国特許 No. 5,339,578 において示されている他の実施例によれば、カルバルデヒド化合物(C)は、シアノヒドリドホウ酸ナトリウムの存在下でL-バリンベンジルエステルのトシラート塩と縮合されて、式(E)の化合物のベンジルエステルアナログを生じさせる。この化合物は、塩酸塩への変換及びそれに続く重炭酸ナトリウムによる塩酸塩の分解によって精製される。精製された化合物は、続いてn-パレロイルクロリドと反応し、キシレン中のアジ化トリブチルスズによって環化される。さらに、パラジウム炭素触媒を用いた水素化により、バルサルタン(I)が生じる。

【0009】

バルサルタン合成のための他の方法が、図式 I I に示すように、生物有機及び医薬

50

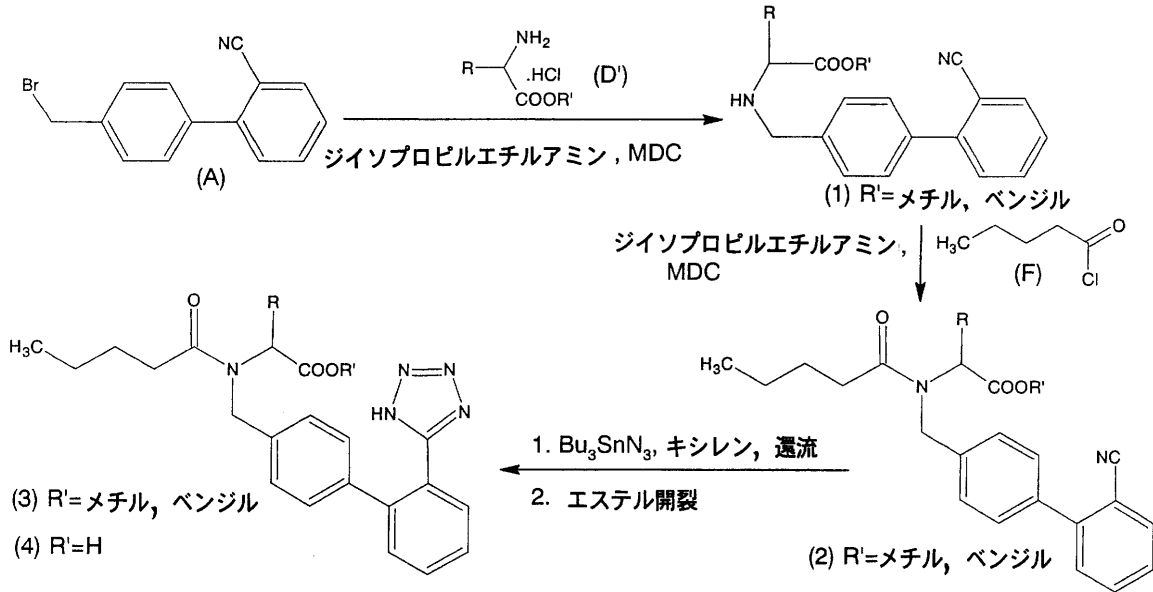
品化学レター Vol.4 (1)、1994の概要において開示されている。

図式 I I :

【 0 0 1 0 】

【 化 1 7 】

アミノ酸誘導 A n g I I 拮抗薬の合成



10

20

【 0 0 1 1 】

図式中、バルサルタン (I) を表す上記式における R は - C H (C H ₃) ₂ である。

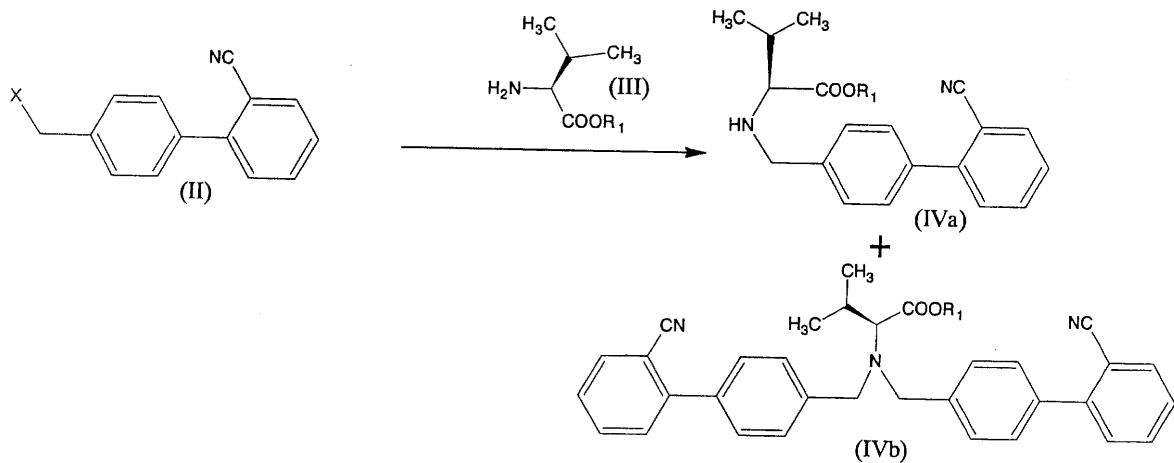
従って、ハロメチルピフェニル誘導体化合物の L-バリンエステルとの縮合は、バルサルタンの合成にとって重要なステップの1つである。図式-I I I に示すように、式 (I I) の化合物と式 (I I I) の L-バリンエステルとの縮合により、式 (I V a) の所望の化合物に加えて、約 6 1 0 % W / W の式 (I V b) の不要な二量体不純物が生じることが認められた。この結果、製品の収量及び品質が低下し、更なる精製ステップが必要となる。

30

図式 I I I

【 0 0 1 2 】

【 化 1 8 】



40

【 0 0 1 3 】

従って、単純で扱い易く費用効率のよい、バルサルタン及びその中間体の調製方法を得る必要がある。また、実質的に式 (I V b) の二量体不純物を含まない、式 (I V a) の中間体を調製することが求められる。

50

【 0 0 1 4 】

本発明の発明者達は、驚いたことに、式 (I V b) の二量体不純物が、さらに精製せずにそのまま n パレロイルクロリドと縮合され得る式 (I V) の有機塩に変換することによって、式 (I V a) の所望の化合物から容易に除去できることを発見した。従って、カラムクロマトグラフィーのような煩雑な分離技術を回避することができる。式 (I V) の化合物は、安定した非吸湿性の性質を有する。バルサルタンの合成に式 (I V) の化合物を用いることにより、不純物の含有率が低い高品質の製品が得られる。

【 0 0 1 5 】

また、式 (I V) の化合物と式 (F) の n パレロイルクロリドとの縮合が、塩基及び水の存在下において、任意的に有機塩の存在下で容易かつ迅速に行われ、式 (V I) の化合物を生じさせることが、驚いたことに観察された。式 (V I) の粗化合物は、バルサルタン (I) を得るため、精製せずにさらに用いることができる。

10

発明の目的

本発明の目的は、式 (I) のバルサルタンの改良された調製方法を提供することである。

【 0 0 1 6 】

本発明の他の目的は、式 (I V) の新規な化合物及びその調製方法を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、単純で扱いやすく費用効率のよい新規な中間体を用いることによる、バルサルタンの調製方法を提供することである。

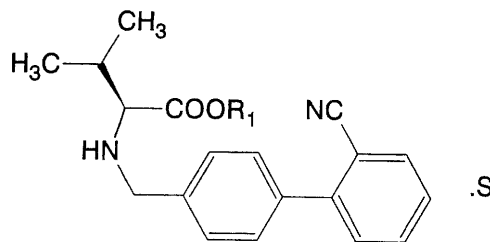
20

発明の概要

従って、本発明の第一の特徴は、式 (I V) の N [(2 ' シアノピフェニル-4-イル)メチル] - (L) - パリンエステル有機酸塩の新規な化合物に関する。

【 0 0 1 7 】

【 化 1 9 】



式 (IV)

30

【 0 0 1 8 】

式 (I V) において、 R_1 はメチル、エチル、 n プロピル、イソプロピル、 n ブチル、 $tert$ ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、 S はシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸等から選択された有機酸を表す。

40

【 0 0 1 9 】

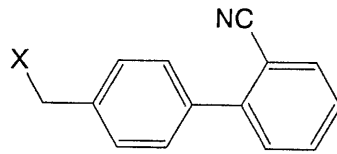
本発明の他の特徴によれば、式 (I V) の N [(2 ' シアノピフェニル-4-イル)メチル] - (L) - パリンエステルの有機酸塩の調製方法が提供されており、その調製方法は下記の (a) 及び (b) を含む。

【 0 0 2 0 】

(a) 式 (I I) の 4-ハロメチル-2'-シアノピフェニルを反応させること。

【 0 0 2 1 】

【化20】



式 (II)

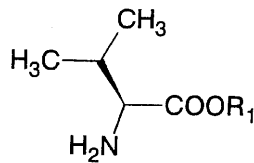
【0022】

10

式 (I I I) において、X は、式 (I I I) の L-バリンエステル誘導体を伴った C 1 ある
いは B r から選択したハロゲンを表し、

【0023】

【化21】



式 (III)

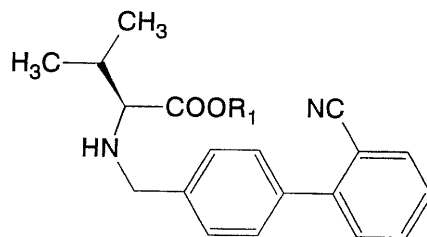
20

【0024】

式 (I I I) において、R₁ は、塩基及び溶媒の存在下において、任意的に触媒の存在下
で、式 (I V a) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリン
エステル誘導体を形成するために、メチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n
ブチル、tert ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C₁
C₄アルキルを表す。

【0025】

【化22】



式 (IVa)

30

【0026】

式 (I V a) において、R₁ はメチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n ブチ
ル、tert ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C₁ C₄ア
ルキルを表す。

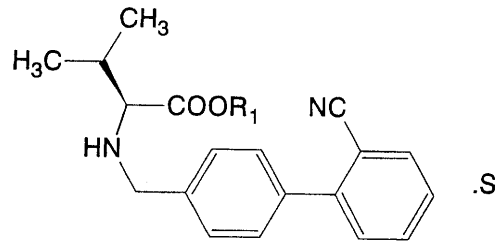
40

【0027】

(b) 式 (I V a) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バ
リンエステル誘導体を有機酸により処理して、式 (I V) の化合物を得ること。

【0028】

【化23】



式 (IV)

【0029】

10

式 (IV) において、 R_1 はメチル、エチル、 n プロピル、イソプロピル、 n ブチル、 $tert$ ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、 S はシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸等から選択された有機酸を表す。

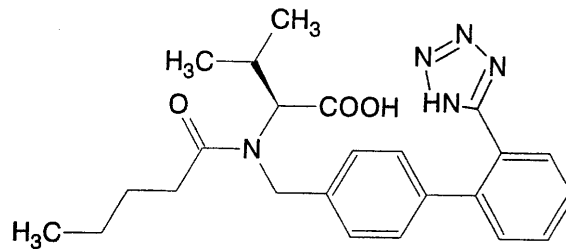
【0030】

本発明の更なる特徴によれば、式 (I) のバルサルタンの調製方法が提供されており、その調製方法は下記の (a) 乃至 (d) を含む。

【0031】

20

【化24】



式 (I)

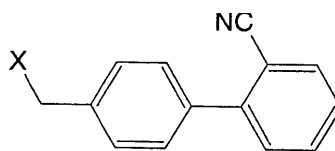
30

【0032】

(a) 式 (II) の 4-ハロメチル-2'-シアノビフェニルを反応させること。

【0033】

【化25】



式 (II)

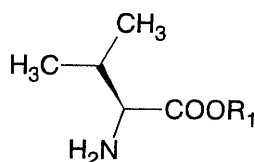
40

【0034】

式 (II) において、 X は、式 (III) の L -バリンエステル誘導体を伴った Cl あるいは Br から選択したハロゲンを表し、

【0035】

【化26】



式 (III)

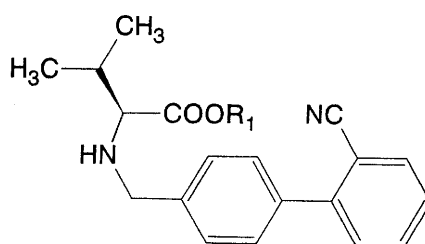
【0036】

10

式 (III) において、 R_1 は、塩基及び溶媒の存在下において、任意的に触媒の存在下で、式 (IVa) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステル誘導体を形成するための、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表す。

【0037】

【化27】



式 (IVa)

20

【0038】

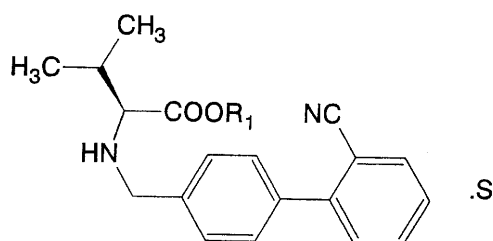
式 (IVa) において、 R_1 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表す。

30

(b) 式 (IVa) の N [(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-バリンエステル誘導体を有機酸により処理して、式 (IV) の化合物を得ること。

【0039】

【化28】



式 (IV)

40

【0040】

式 (IV) において、 R_1 はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、2-メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C_1 - C_4 アルキルを表し、S はシュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸等から選択された有機酸を表す。

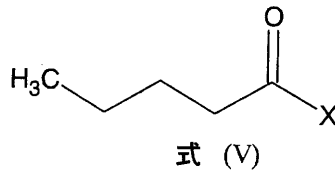
50

【 0 0 4 1 】

(c) 式 (I V) の化合物を式 (V) のパレロイルハライドによりアシル化すること。

【 0 0 4 2 】

【 化 2 9 】



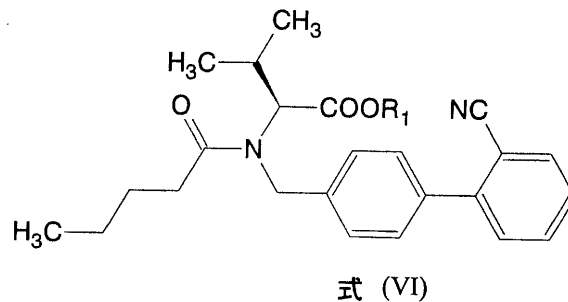
10

【 0 0 4 3 】

式 (V) において、X は、塩基及び水の存在下において、任意的に有機溶媒の存在下で式 (I V) の化合物を得るための、C l あるいは B r から選択したハロゲンであり、

【 0 0 4 4 】

【 化 3 0 】



20

【 0 0 4 5 】

式 (V I) において、R₁ はメチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n ブチル、tert ブチル、2 メチルプロピルあるいはベンジルから選択された C₁ - C₄ アルキルを表す。

30

【 0 0 4 6 】

(d) 本文中に記載の方法あるいは従来の方法により、式 (V I) の化合物を変換して式 (I) の化合物を得ること。

更に別の特徴によれば、実質的に式 (I V b) の二量体不純物を含まない式 (I V) の化合物を調製する方法が提供されている。

【 0 0 4 7 】

本発明の更に他の特徴によれば、N [(2 ' シアノピフェニル 4 -イル)メチル] (L) -パリンエステルの有機酸塩である式 (I V) の新規な化合物が提供されている。

40

発明の詳細な説明

式 (I V a) の N [(2 ' シアノピフェニル-4-イル)メチル] - (L) -パリンエステルは、バルサルタン (I) を合成するための有用な中間体であり、式 (I I) の 4 ハロメチル 2 ' シアノピフェニルを式 (I I I) の L-パリンエステル誘導体と反応させることにより調製することができる。この反応によって、式 (I V b) の不要な二量体不純物を約 6 - 10 重量%含む式 (I V a) の化合物が生じることが認められる。この不純物は、結晶化及びカラムクロマトグラフィーのような従来精製方法では、除去することが難しい。更に、これによってバルサルタンの収量及び品質が低下し、更なる精製が必要となる。

【 0 0 4 8 】

50

本発明の発明者達は、N [(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル] (L) パリンエステルの有機酸塩であって、二量体不純物を生じさせず追加的な精製を必要としない、式(IV)の新規な化合物を見出した。式(IV)の新規な化合物は、実質的に式(IVb)の二量体不純物を含まない。

【0049】

式(II)の4-ハロメチル-2'-シアノビフェニルの式(III)のL-パリンエステル誘導体との反応は、溶媒中の塩基の存在下において行われる。この塩基は、有機塩基、無機塩基あるいはそれらの混合物、より好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン等、そして最も好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムから成る群から選択することができる。溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、キシレンあるいはトルエン、2塩化メチレン、2塩化エチレンあるいはクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、n-アミルアルコール、イソアミルアルコールあるいはtert-アミルアルコールのようなアルコール、あるいはそれらの混合物から選択することができる。

10

【0050】

この反応は、ヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムのようなアルカリ土類金属ハライドから選択された、触媒の存在下において行われてもよい。触媒は、式(II)のハロゲン化合物の、式(III)のL-パリンエステル誘導体との縮合のための、促進剤あるいは活性剤として作用する。

20

【0051】

この反応は、約0 から溶媒のほぼ沸点まで、より好ましくは約30 から約50 までの温度範囲で行われる。反応時間は、約1時間から約10時間、より好ましくは約2時間から約5時間まで様々である。

【0052】

反応の終了後、任意的に溶媒の存在下において、有機酸によって処理することにより式(IV)の有機酸塩に変換される。

30

この有機酸は、シュウ酸、酢酸、蟻酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、フタル酸、テレフタル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、アスコルビン酸等から成る群から選択することができる。溶媒は、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、トルエン、n-ヘキサン、o-キシレン、n-ヘプタン、2塩化メチレン、2塩化エチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、あるいはそれらの混合物、更に好ましくは水、o-キシレン、あるいはそれらの混合物から選択することができる。この変換は、約5時間、より好ましくは1時間のうちに起こる。次に、式(IV)の有機酸塩が、従来の方法によって単離及び乾燥される。

40

【0053】

1つの好適な実施例においては、4-プロモメチル-2'-シアノビフェニル、L-パリンメチルエステル、炭酸カリウム及びヨウ化カリウムが、アセトニトリルに投入される。反応混合物は約40-45 で約3-4時間攪拌され、真空下で溶媒が除去された。水及びキシレンが反応塊に加えられ、有機層が分離された。シュウ酸溶液が有機層に加えられ、室温で約1時間攪拌され、N [(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル] (L) パリンメチルエステルのシュウ酸塩が生成された。

【0054】

式(IV)の化合物の、ClあるいはBrから選択されたハロゲンであるXを含む式(V)のパレロイルハライドとの縮合ステップは、塩基及び水の存在下において、任意的に

50

有機溶媒の中で行われ、式(VI)の化合物が生成される。

【0055】

塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtertブトキシド、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン等、より好ましくは炭酸ナトリウムあるいは炭酸カリウムから選択することができる。溶媒は、2塩化メチレン、クロロホルム、2塩化エチレン、キシレン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドから成る群、より好ましくはキシレンから選択することができる。

10

【0056】

この反応は、約0 から溶媒のほぼ沸点まで、より好ましくは約0 から約45、最も好ましくは約0 から約5 までの温度範囲で行われる。反応は、約1時間から約10時間、より好ましくは約2時間から約3時間のうちに起こる。

【0057】

反応の終了後、式(VI)の化合物は、通常の後処理によって単離され、更に精製することなく次の環化ステップにおいて用いることができる。あるいは、反応の終了後に、その反応混合物が塩基性水溶液により洗浄されてpHが中性となり、有機層が分離される。有機層は、式(IV)の化合物を単離せずに、そのまま次の環化ステップのために用いることができる。

20

【0058】

式(IV)の化合物の式(I)のバルサルタンへの変換は、溶媒の存在下でアジ化トリブチルスズ、塩化トリブチルスズおよびアジ化ナトリウム等を使用し、続いて脱保護(De protection)を行うような、先行技術に記載されている従来の方法で行うことができる。脱保護は、L-パリンエステル誘導体(III)の性質に応じて、塩基及び溶媒の存在下で、あるいは触媒水素化によって行うことができる。

【0059】

好適な実施例のうちの1つによれば、N[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-パリンメチルエステルシュウ酸塩がキシレンに投入され、約0 5 で炭酸カリウム水溶液及びパレロイルクロリドが加えられた。反応の終了後、有機層が重炭酸ナトリウムの塩基性水溶液により洗浄され、分離された。塩化トリブチルスズ及びアジ化ナトリウムが有機層に加えられ、約20 25時間還流された。メチル基の脱保護を容易にするため、更に10%の水酸化ナトリウム溶液が加えられ、室温で約20 25時間攪拌された。通常の後処理の後、バルサルタンが得られた。

30

【0060】

バルサルタンは、従来の方法により精製することができる。あるいは、塩基酸処理によってバルサルタンを精製することも可能である。粗バルサルタンは、溶媒好ましくはジクロロメタンに溶解させられ、中性のpHになるまで、塩基水溶液好ましくは重炭酸ナトリウムが加えられる。更に、不純物を除去するために層が分離され、水層が活性炭処理及び過処理される。そして、有機溶媒、好ましくはジクロロメタンが加えられ、酢酸を用いてpHが約3 4に調整される。有機層が分離され、残留物を得るために濃縮される。この残留物にシクロヘキサンが加えられてスラリーが形成され、スラリーが室温で約1時間攪拌された後、フィルタ処理されて純粋バルサルタンが得られる。

40

【0061】

以下の例は、発明の工程を説明している。しかし、これらの例は本発明の範囲を限定するものではない。

例1：N[(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル]-(L)-パリンメチルエステルシュウ酸塩の調製

100gの4-ブロモメチル-2'-シアノピフェニルが500mlのアセトニトリル

50

に加えられた後、69 gの無水炭酸カリウム、12 gのヨウ化カリウム及び65 gのL
バリンメチルエステルが加えられる。反応混合物が40 45 で3 4時間攪拌される
。反応が終了すると、反応混合物はフィルタ処理され45 50 で真空下においてアセ
トニトリルが除去される。300 mlの水及び300 mlのo キシレンが残留物に加え
られ、層が分離される。500 mlの水に50 gのシュウ酸を含む溶液が有機層に加えら
れ、約1時間攪拌されてフィルタ処理される。固形物が洗浄され、約50 55 の真空
下で乾燥される（収量：130 135 g）。

例2：バルサルタンの調製

例1において得られた100 gのシュウ酸塩と119 gの炭酸ナトリウムが400 ml
のo キシレンおよび400 mlの水に加えられ、0 5 まで冷却される。44.5 g
のバレロイルクロリドが、1から1.5時間に亘って反応混合物に加えられ、0 5 で
約1.5から2時間攪拌される。反応の終了後、層が分離され、有機層が400 mlの5
%重炭酸ナトリウム溶液で洗浄される。160 gの塩化トリブチルスズと59 gのアジ化
ナトリウムが有機層に加えられ、還流のため約20 25時間加熱される。反応混合物は
室温まで冷却され、1000 mlの10%水酸化ナトリウム溶液が反応混合物に加えられ
、室温で20 25時間攪拌される。反応の終了後、層が分離されて1000 mlのジク
ロロメタンが水層に加えられ、pH 3 4が得られるまで200 mlの酢酸が加えられて
、約30分間攪拌される。層が分離され、有機層が塩水で洗浄される。

【0062】

1000 mlの5%重炭酸ナトリウム溶液が有機層に加えられ、室温で10 12時間
攪拌される。層が分離され、1000 mlのジクロロメタンが水層に加えられ。pH 3
から4になるまで100 mlの酢酸が加えられ、層が分離される。有機層が水で洗浄され
、40 45 で真空下において抽出される。200 mlのシクロヘキサンが残留物に加え
られた後、取り除かれる。最後に、700 mlのシクロヘキサンが残留物に加えられて
スラリーを形成し、スラリーは約30分間攪拌された後フィルタ処理される。粗バルサル
タンが、40 45 で真空下において乾燥される（収量：40 45 g）。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2006/000220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C255/58 C07C253/34 A61K31/395 C07D257/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 399 578 A1 (BUEHLMAYER PETER [CH] ET AL) 21 March 1995 (1995-03-21) cited in the application	1-14, 30-32
A	claim 1; examples 37,54	15-29
A	WO 2005/049587 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; KUMAR YATENDRA [IN]; PRASAD MOHAN [IN]; LAHIRI S) 2 June 2005 (2005-06-02) claim 1; example 1	1-32
A	WO 2005/049588 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; KUMAR YATENDRA [IN]; PRASAD MOHAN [IN]; LAHIRI S) 2 June 2005 (2005-06-02) claim 1; example 1	1-32
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 March 2007		Date of mailing of the international search report 30/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer VOYIAZOGLU, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IN2006/000220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BUEHLMAYER P ET AL: "VALSARTAN, A POTENT, ORALLY ACTIVE ANGIOTENSIN II ANTAGONIST DEVELOPED FROM THE STRUCTURALLY NEW AMINO ACID SERIES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 4, no. 1, 1994, pages 29-34, XP002065916 ISSN: 0960-894X cited in the application figure 2	1-32
T	US 2006/149079 A1 (PADI PRATAP R [IN] ET AL) 6 July 2006 (2006-07-06) example 1	1-32
T	EP 1 714 963 A (IPCA LAB LTD [IN]) 25 October 2006 (2006-10-25) example 3	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IN2006/000220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5399578	A1	NONE	
WO 2005049587	A	02-06-2005	NONE
WO 2005049588	A	02-06-2005	NONE
US 2006149079	A1	06-07-2006	NONE
EP 1714963	A	25-10-2006	US 2006281801 A1 14-12-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ゴティカ ラビンドラ チャルダッタ
 インド国 グジャラート 3 9 0 0 0 3 バドダラ アレンビク ロード アレンビク リミテ
 ッド内

(72)発明者 パンディ アナンド クマール
 インド国 グジャラート 3 9 0 0 0 3 バドダラ アレンビク ロード アレンビク リミテ
 ッド内

(72)発明者 シャー ヘタール レメシュチャンドラ
 インド国 グジャラート 3 9 0 0 0 3 バドダラ アレンビク ロード アレンビク リミテ
 ッド内

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB84 AC52 AC81 BA02 BA37 BB11 BB12 BB14
 BB17 BB21 BB22 QN30
 4H039 CA71 CD10 CD20 CL25