



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 439**

51 Int. Cl.:
C07D 257/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754707 .5**

96 Fecha de presentación : **10.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1912956**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2008**

54 Título: **Sales metálicas de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído.**

30 Prioridad: **11.07.2005 GB 0514206**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.08.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Sedelmeier, Gottfried y**
Grimler, Dominique

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Sales metálicas de 2'-(1H-tetrazol-5-il) -1,1'-bifenil-4-carboxaldehído

Resumen de la invención

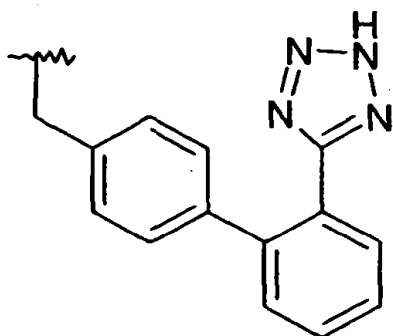
La invención se relaciona con un método o proceso para la fabricación de agentes que bajan la presión sanguínea, tales como valsartán, novedosos intermedios así como etapas del proceso en dicha síntesis.

Antecedentes de la Invención

La enzima, enzima que convierte la angiotensina (ACE) cataliza la hidrólisis de la Angiotensina I deca péptido con la Angiotensina II octapéptido. Esta última contribuye a un número de mecanismos fisiológicos que conducen a la elevación de la presión sanguínea. Muchos de estos mecanismos se inician, mediante el enlace de la Angiotensina II con el receptor AT₁ de la Angiotensina.

Un número de inhibidores del enlace de la Angiotensina II con este receptor se conocen - por ejemplo valsartán, losartan, irbestan, candesartán cilexetil, tasosartan, telmisartán, eprosartán, zolasartan y saprisartán. Mediante el bloqueo del enlace y de esta manera la activación del receptor AT₁, estos compuestos activos son capaces de bajar la presión sanguínea. Estos y otros compuestos comparables, por lo tanto, se conocen comúnmente como antagonistas del receptor de la angiotensina II o más recientemente como bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARBs).

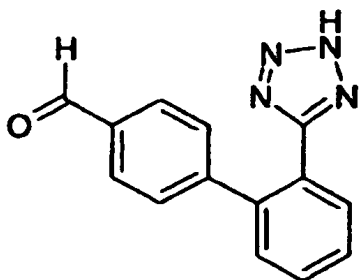
A excepción del telmisartán, eprosartán y saprisartán, los compuestos mencionados comparten una característica estructural común en la forma de un farmacóforo de la siguiente fórmula parcial A,



(A)

donde la línea ondulada indica el lugar de enlace con el resto de la molécula (que también puede estar presente en forma tautomérica, ya sea en equilibrio o totalmente, con el hidrógeno en el anillo tetrazolil en el 1- en lugar de la posición 2- de ese anillo; lo mismo también es cierto para cualquier compuesto mencionado a continuación donde dicho tautomerismo es posible y por lo tanto no será mencionado específicamente, en cualquier caso).

PCT application WO 05/014602 A1 describe un proceso para la fabricación de intermedios útiles en la síntesis de esta fracción común y los compuestos activos farmacéuticamente finales, tales como los ARBs mencionados anteriormente, por ejemplo el valsartán. Allí se describe, la síntesis de un aldehído de la fórmula I,



(I)

el cual además se hace reaccionar con varias sustancias farmacéuticamente activas tales como los ARBs, por ejemplo valsartán, directamente o vía una o más etapas de reacción e intermedios.

WO 2004/026847 también revela un proceso para la fabricación del valsartán en donde un aldehído de fórmula I, como se describe anteriormente, es un intermedio clave. El método de preparación del valsartán de acuerdo con WO 2004/026847 comprende una aminación reductiva del aldehído de fórmula I, seguido por la elaboración de la amina secundaria resultante en valsartán.

- 5 En una reacción descrita en WO 2005/014602, el producto crudo de la fórmula I que se obtiene después de la oxidación del precursor hidroximetilo con el aldehído de la fórmula I, se utiliza en una posterior aminación reductiva, por ejemplo, con L-valina.

10 Cuando el aldehído de la fórmula 1 se produce y se utiliza en la posterior etapa de reacción, esto, en el caso de una producción a escala industrial, comprende una cantidad significativa de agua, es decir, hasta ahora se ha considerado conveniente utilizar dicho aldehído en forma "húmeda".

Un problema que se resuelve mediante la presente invención es encontrar un proceso aún mejor y/o intermedios que permitan mejorar el proceso de fabricación de ARBs, especialmente valsartán, es decir especialmente útil para los procesos de fabricación a una escala industrial.

Descripción general de la invención

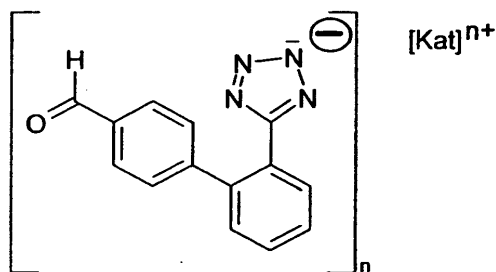
- 15 En la actualidad se ha encontrado sorprendentemente que el proceso se puede realizar aún más ventajosamente mediante el uso de sales del aldehído de la fórmula I, de tal manera que permite el uso, mucho más conveniente, del aldehído en forma seca. Esto permite una producción mejorada a gran escala en la industria e incluso un mejor manejo en este proceso de fabricación. El uso de las sales del compuesto de la fórmula I, hace posible fabricar productos farmacéuticos que comprenden un farmacóforo de la fórmula A, mostrado anteriormente mediante un
- 20 proceso de acuerdo con la invención que comprende la fabricación de un intermedio de la fórmula I, como anión con un catión y de esta manera en la forma de una sal, especialmente de la fórmula IA mostrada a continuación.

25 Tales sales son muy estables, se pueden secar muy convenientemente y su uso en forma seca en la etapa posterior permite un proceso muy bien definido, que conduce a cantidades muy bajas de impurezas tales como materiales iniciales en los intermedios posteriores y de esta manera facilita el uso de estos intermedios posteriores en la síntesis de los productos finales.

30 Las sales de un aldehído de la fórmula I se pueden secar, manipular, almacenar, transportar, procesar y/o hacer reaccionar en grandes cantidades. Permiten las reacciones posteriores, por ejemplo la aminación reductiva como se describe anteriormente y a continuación, una producción y/o calidad mejorada del producto consecutivo obtenido, facilitando así un diseño del proceso económico y mejorado ecológicamente (con menos subproductos y de esta manera menos desechos y energía (por ejemplo para el desarrollo) se necesitan). De esta manera contribuyen a un proceso seguro y ventajoso.

Descripción detallada de la invención

La invención se relaciona con un proceso o método para la fabricación de una sal de un aldehído de la fórmula IA,



(IA)

- 35 o un tautómero de este, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente 1, 2 o 3, que comprende la formación y aislamiento de dicha sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la fórmula I, como se muestra anteriormente y un material que proporciona un catión.

40 $[Kat]^{n+}$ es preferiblemente un catión seleccionado de al menos uno de los cationes de metal alcalino, tales como litio, sodio, potasio, rubidio o cesio ($n = 1$), cationes de metal alcalinotérreo, tales como magnesio, calcio, estroncio o bario ($n = 2$), cationes de aluminio, cationes de indio y cationes de galio, un catión de otros metales de la tabla periódica de los elementos, tales como molibdeno, tungsteno, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc, y cationes de amonio sustituidos o no sustituidos, por ejemplo el ion de amonio, cationes de amonio sustituidos, tales

como cationes de amonio mono-, di-, tri- o preferiblemente tetra-sustituídos donde los sustituyentes son preferiblemente fracciones orgánicas unidas vía un átomo de carbono y pueden, por ejemplo, ser seleccionados de alquilo, tal como alquilo C₁-C₂₀, arilo, tal como mono-, bi- o tricíclico arilo con 6 a 20 átomos en el anillo, arilo-alquilo, en donde arilo y alquilo son preferiblemente como se acaban de definir, cicloalquilo, tal como cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo-alquilo, en donde cicloalquilo y alquilo son preferiblemente como se acaban de definir, heterociclil en donde heterociclil preferiblemente es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado, que tiene 3 a 20 átomos en el anillo y al menos uno, preferiblemente hasta tres, átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o preferiblemente oxígeno o azufre, heterociclil alquilo en donde heterociclil y alquilo son preferiblemente como se acaban de definir, o el nitrógeno de amonio puede ser parte de un anillo, por ejemplo como parte de un heterociclo, por ejemplo un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado, que tiene de 3 a 20 átomos en el anillo en donde al menos uno, preferiblemente hasta tres, átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, con la condición de que al menos un nitrógeno del anillo esté presente.

Un material que proporciona un catión puede ser cualquier tipo de sal o una resina de intercambio catiónico; se prefiere como una sal, una sal básica de un metal (especialmente uno que forma un catión [Kat]ⁿ⁺, según se describe anteriormente como preferido) o catión de amonio sustituido o no sustituido (especialmente como se describe para un catión [Kat]ⁿ⁺ como preferido anteriormente), especialmente una sal de adición de ácido de un ácido inorgánico u orgánico débil, por ejemplo de un ácido carbónico, un fosfato o especialmente un carbonato, o más preferiblemente un hidróxido o sal alcoholato. Como anión en una sal alcoholato, el anión de un alcohol aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclicoalifático o preferiblemente un alcohol alifático, cada uno de los cuales puede tener preferiblemente hasta 20, más preferiblemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo el anión de un alcohol alquilo con hasta 20, preferiblemente hasta siete átomos de carbono, más preferiblemente por ejemplo el anión de metanol o etanol, se prefieren. Un material que proporciona un catión también puede ser un metal es decir capaz de reaccionar con el protón tetrazolil, tal como litio, sodio o potasio, o un hidruro metálico, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de calcio o hidruro de aluminio.

Una solución que comprende un compuesto de la fórmula I, como se muestra anteriormente y un material que proporciona un catión comprende al menos un solvente, más preferiblemente un solvente orgánico.

La formación de la sal de la fórmula IA, preferiblemente se lleva a cabo mediante la disolución de un compuesto de la fórmula I y un material que forma un catión en uno o más solventes o diluentes que los disuelven, puede tener lugar a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura a partir de -100 °C a aproximadamente 190°C, preferiblemente de aproximadamente -80°C a cerca de 150°C, por ejemplo de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C o a temperatura de reflujo, bajo vacío, por ejemplo para la concentración de la solución mediante la extracción del solvente, o y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

Durante la disolución, además de una disociación de catión y anión un material que forma un catión puede cambiar parcial o completamente- por ejemplo, en una solución acuosa, la adición de un alcoholato de un catión puede resultar en la formación del alcohol y aniones hidroxilo. Preferiblemente, el solvente se elige de manera que dicha reacción no tenga lugar.

Los solventes que pueden ser seleccionados incluyen aquellos mencionados específicamente (por ejemplo en los Ejemplos) o, por ejemplo, agua, o preferiblemente solventes orgánicos, por ejemplo ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahydrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como tolueno o xileno, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o preferiblemente alcoholes, tal como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, o mezclas de dos o más de dichos solventes. Tales solventes o mezclas de solventes también se pueden utilizar en el desarrollo.

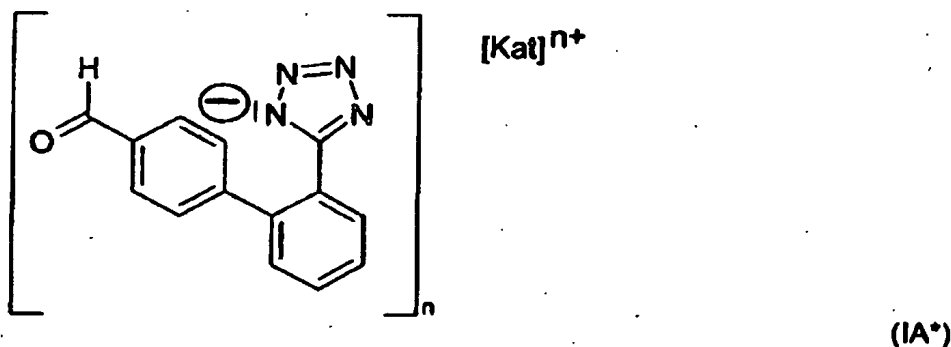
La reacción y la formación de la sal puede tener lugar directamente en la solución, resultando por ejemplo en la precipitación de una sal de la fórmula IA, y/o puede tener lugar durante el aislamiento, por ejemplo durante la evaporación o similares, o ambas (por ejemplo durante la concentración a un volumen más pequeño).

El aislamiento de una sal de la fórmula se puede llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se y pueden seguir los procedimientos y etapas habituales, por ejemplo seleccionados del grupo que comprende pero no se limita a distribución (por ejemplo extracción), neutralización, cristalización, re-cristalización, digestión, cromatografía, evaporación, secado, filtración, lavado, centrifugación y similares. Más preferidos son la evaporación parcial o completa de uno o más solventes presentes, la adición de solventes menos polares a una mezcla con solventes más polares (por ejemplo la adición de un éter, tal como dietil éter o ter-butilmetil éter, a un alcohol, tal como metanol o etanol), y/o cristalización (con o sin la adición de cristales de siembra).

También es posible combinar dos o más etapas de aislamiento, por ejemplo con el fin de obtener una sal más pura de la fórmula IA. Por ejemplo, una primera etapa de aislamiento, se puede seguir por la re-cristalización a partir de un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol, tal como isopropanol.

5 La invención también se relaciona con una sal de la fórmula IA, según se proporciona anteriormente, como tal, o un tautómero de esta.

La sal de un compuesto de la fórmula I, en la fórmula IA, principalmente se representa para mostrar su estequiometría y no tiene la intención de representar la estructura en detalle. Por lo tanto, la fórmula IA no excluye la posibilidad de que diferentes formas tautoméricas de un compuesto de la fórmula se presenten (ya sea en equilibrio o solas), tal como una forma con la fórmula IA*:



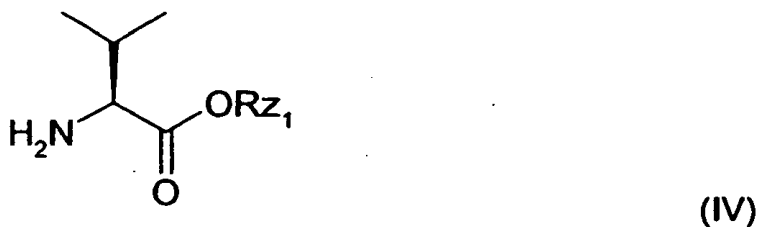
10 Una sal de la fórmula IA, además puede incluir cantidades trazas de impurezas habituales, además de ciertas cantidades de un solvente (preferiblemente diferentes de agua) (unidas como solvatos y/o en otra forma), del compuesto libre de la fórmula I y/o el material que proporciona el catión pueden estar presente, por ejemplo hasta 20%, preferiblemente hasta 5%. Más preferiblemente, la sal de la fórmula IA, está aislada en una forma sustancialmente pura.

La invención también se relaciona con el uso de una sal de la fórmula IA, en el proceso para la fabricación de un producto farmacéutico, especialmente un ARB, más especialmente el valsartán, así como un proceso o método correspondiente.

20 Las etapas de reacción correspondientes se pueden derivar de la descripción general o de los ejemplos en WO 2005/014602.

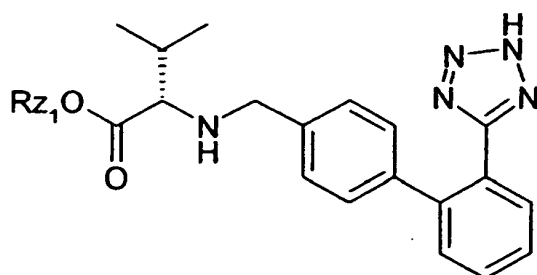
Por ejemplo, en la producción del valsartán, o una sal de este,

a) una sal de la fórmula IA, se puede hacer reaccionar con un derivado de la valina de la fórmula IV,



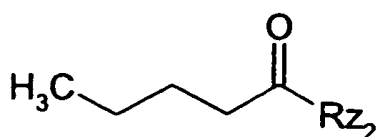
25 o una sal de este, en donde R_{z1} es un hidrógeno o un grupo protector carboxi, bajo condiciones de aminación reductiva;

b) seguido por la acilación de un compuesto resultante de la fórmula (V),



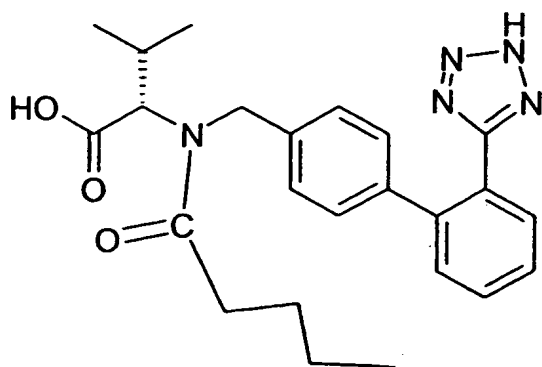
(V)

en donde Rz_1 es como se define para un compuesto de la fórmula IV, o una sal de este, con un compuesto de la fórmula VI



(VI)

- 5 en donde Rz_2 es un grupo activador;
y la eliminación de cualquier grupo(s) protector(s) presente(s);
por lo cual un compuesto de la fórmula VII



(VII)

- 10 (valsartán = (S)-3-metilo-2-[pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metilo]-amino]-ácido butírico) y/o un tautómero de este, o una sal de este (por ejemplo una sal de metal alcalinotérreo, tal como la sal de magnesio o calcio, ver US 2005/0101652, se obtiene;

y, si se desea, la conversión de un compuesto libre de la fórmula VII, en una sal de este o una sal en el compuesto libre o una sal diferente de este.

- 15 La aminación reductiva bajo a) se lleva a cabo en la presencia de un agente reductor. Un agente reductor apropiado es por ejemplo un borohidruro o hidrógeno o un donador de hidrógeno tanto en la presencia de un catalizador de hidrogenación, como de un seleniuro o silano apropiado.

La aminación reductiva se lleva a cabo en dos etapas vía la aldmina correspondiente (Base de Schiff) y su posterior reducción, y es posible formar primero la aldmina, aislarla y luego reducirla a un compuesto de la fórmula V, o una sal de este, o para realizar tanto la formación de aldmina, como la reducción sin aislamiento de la aldmina.

- 20 Las condiciones y materiales apropiados, por ejemplo agentes reductores, tales como aquellos mencionados anteriormente, las condiciones de reacción correspondientes, tales como solventes y temperaturas apropiadas, así como apropiados grupos protectores Rz_1 son preferiblemente como se describen en WO 05/014602.

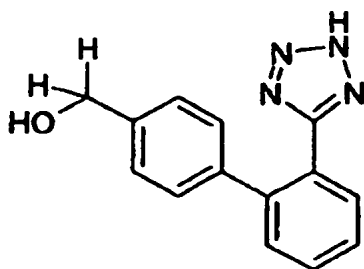
La acilación bajo b) preferiblemente se lleva a cabo en la presencia de una base apropiada.

Las condiciones y materiales apropiados, por ejemplo bases apropiadas, condiciones de reacción apropiadas, tales como solventes y temperaturas apropiadas, así como apropiados grupos de activación Rz_2 son preferiblemente como se describen en WO 05/014602.

- La eliminación de (a) grupo(s) protector(s) puede tener lugar bajo condiciones conocidas en el oficio. Por ejemplo, la eliminación puede tener lugar como se describe en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (i.e. sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo por segmentación enzimática). Diferentes grupos protectores se pueden seleccionar de modo que se pueden eliminar selectivamente en diferentes etapas mientras que otros grupos protectores permanecen intactos. Las correspondientes alternativas se pueden seleccionar fácilmente por un experto en el oficio a partir de aquellos dados en los trabajos de referencia estándar mencionados anteriormente o la descripción o especialmente como se describe en WO 05/014602.
- Un grupo activador Rz_2 , por ejemplo, puede ser un grupo activador que se utiliza en el campo de química de péptidos, tal como halo, por ejemplo cloro, flúor o bromo, alquiltio C_1-C_7 , por ejemplo metiltio, etiltio o ter-butil-tio; piridiltio tal como 2-piridiltio; imidazolil tal como 1-imidazolil; benzotiazolil-oxi, tal como benzotiazolil-2-oxi; benzotriazolil-oxi tal como benzotriazolil-1-oxi; alcanoiloxi C_2-C_8 , tal como butiroiloxi o pivaloiloxi; o 2,5-dioxo-pirrolidinil-1-oxi; la activación también puede tener lugar in situ utilizando reactivos de activación habituales en la presencia de un ácido libre correspondiente con el compuesto de la fórmula VI.

En una modalidad preferida, una reacción de acuerdo con la invención, ya sea que conduce a una sal de la fórmula IA o a un producto farmacéutico, además comprende una etapa de reacción que lleva a un compuesto de la fórmula I, que luego puede ser aislado en forma cruda y/o reaccionar directamente de acuerdo con la formación y el aislamiento de la invención de una sal de la fórmula IA.

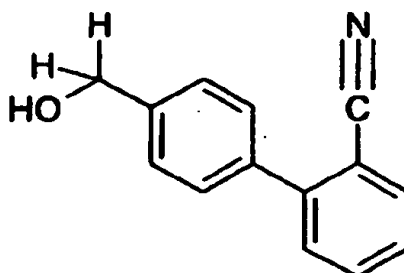
- Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, se puede obtener mediante la oxidación de un compuesto hidroximetilo de la fórmula II.



(II)

- o una sal de este con un compuesto de la fórmula I que luego se puede, en el mismo recipiente de reacción o después de aislamiento del material crudo, hacer reaccionar de acuerdo con la presente invención con una sal de la fórmula IA. La oxidación se lleva a cabo en la presencia de un apropiado agente de oxidación, por ejemplo, un metal alcalino (tal como litio, sodio o potasio) hipoclorito, un "TEMPO" o un análogo o un agente de oxidación seleccionado del grupo que consiste de HNO_2 , HNO_3 o anhídridos de este, y peroxidisulfatos, en solventes apropiados y a temperaturas apropiadas, por ejemplo como se describe en WO 05/014602. Una sal de un compuesto de la fórmula II puede ser una sal del anión correspondiente con un catión metálico $[Kat]^{n+}$ como se describe para una sal de la fórmula IA. Tal sal de un compuesto de la fórmula II, se puede fabricar de forma análoga a una sal de un compuesto de la fórmula IA por métodos tales como aquellos descritos anteriormente o a continuación.

Un compuesto de la fórmula II preferiblemente puede ser obtenido mediante la reacción de un cianuro de la fórmula III,



con una azida de la fórmula $(R_1)(R_2)M-N_3$ en donde R_1 y R_2 representan, independientemente el uno del otro, un residuo orgánico, especialmente alquilo C_1-C_8 , tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, isobutilo, ter-butilo o n-octilo; alqueno C_3-C_7 , tal como alilo o crotilico; cicloalquilo C_3-C_7 , tal como ciclohexilo; fenil-alquilo C_1-C_4 , tal como benzilo o 2-fenilo; fenil-alqueno C_2-C_5 , tal como cinamilo; cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_8 , tal como ciclopropilmetilo o ciclo-hexilmetilo; o fenil-alqueno C_2-C_5 ; y M es boro o aluminio. Esta [2+3] cicloadición produce un compuesto de la fórmula II, o una sal de este que también se puede formar a partir del compuesto libre por métodos análogos como aquellos descritos para la formación de una sal de la fórmula IA.

Los significados preferidos para R_1 , R_2 y M, así como las condiciones de reacción preferidas, tales como relaciones molares, solventes y temperaturas de reacción, se pueden derivar de WO 05/014602.

Preferiblemente, la formación del anillo tetrazol para obtener un compuesto de la fórmula II, o una sal de este, y la oxidación con un compuesto de la fórmula I tiene lugar en secuencia en un recipiente de reacción.

Todas las etapas de reacción, excepto aquellas para la fabricación de una sal de la fórmula IA, así como las condiciones de reacción preferidas para estas etapas de reacción, también se pueden derivar de la descripción general o de los ejemplos en WO 2005/014602.

Donde el término "inferior" se utiliza para la descripción de fracciones, por ejemplo "alquilo inferior", este tiene la intención de significar que la fracción correspondiente preferiblemente tiene hasta siete, más preferiblemente hasta cuatro átomos de carbono. Alquilo, tal como alquilo inferior, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_7 , puede ser lineal o ramificado una o más veces.

Los siguientes Ejemplos, mientras que por sí mismos proporcionan modalidades preferidas de las sales y los métodos o procesos de fabricación de acuerdo con la invención como se definen en las reivindicaciones a continuación, sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de esta.

Ejemplo 1: sal de potasio de 2'-(1H-Tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación

2.50g de 2'-(1H-Tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído ("bifenil tetrazol aldehído" de ahora en adelante) se disuelven en 25ml de metanol a temperatura ambiente. 1.12g de hidróxido de potasio se adicionan a la solución durante un periodo de 30 minutos (min) a temperatura ambiente bajo agitación. Después de 30 min de agitación a 20-22°C, la solución se evapora y el sólido de color blanco-crema se seca bajo vacío a 40°C para proporcionar la sal de título.

NMR: 1H (d_6 -DMSO) de acuerdo con la estructura. Punto de fusión: por encima de 235°C

Ejemplo 2: sal de sodio de 2'-(1H-Tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación

10g (40 mmol) de "bifenil tetrazol aldehído" se disuelven en 50ml de metanol a temperatura ambiente. 1.6g (40 mmol) de hidróxido de sodio se adicionan a la solución durante un periodo de 30 min a temperatura ambiente y bajo agitación. Después de 30 min de agitación a 20-22°C, la solución se evapora y el sólido se seca bajo vacío a 40°C. Este sólido de color blanco luego se toma un cristalizado a partir del isopropanol. La suspensión se enfría a 0°C y se deja en reposo a esta temperatura durante 24h. Después de la filtración, la torta de filtrado se lava con isopropanol frío y se seca bajo vacío a 40°C para proporcionar la sal de título.

NMR: 1H (d_6 -DMSO) de acuerdo con la estructura. Punto de fusión: degradación hasta 165°C

Ejemplo 3: sal de sodio de 2'-(1H-Tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación a partir de metilato de sodio al 30 % en metanol

20g (80 mmol) de "bifenil tetrazol aldehído" se disuelven en 25 ml de metanol a temperatura ambiente. 14.4g de metilato de sodio (80mmol) se adicionan a la solución durante un periodo de 30 min y a temperatura ambiente. Después de 10 min de agitación a 20-22°C, la solución se calienta a 45°C. 160 ml de ter-butimetileter (TBME) se adicionan durante un periodo de 30 min a la solución de sal de tetrazolil-bifenil-aldehído. La solución se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de 12 horas de agitación a 20-22°C, la suspensión se diluye con 50 ml de TBME, se enfría a 0°C y se deja agitar a esta temperatura durante 4 h. Después de la filtración, la torta de filtrado se lava con TBME frío y se seca bajo vacío a 40°C para proporcionar la sal de título.

Las propiedades de la sal corresponden a aquellas proporcionadas en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4: sal de litio de 2'-(1H-Tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación

5.0g (20mmol) de "bifenil tetrazol aldehído" se disuelven en 25 ml de metanol a temperatura ambiente. 0.48g (20mmol) de hidróxido de litio se adicionan a la solución durante 5 min a temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación a 20-22°C, la solución se evapora y el sólido se seca bajo vacío a 40°C. Este sólido de color blanco se re-cristaliza a partir del isopropanol. La suspensión se enfría a 0 °C y se deja en reposo a esta temperatura durante 24h. Después de la filtración, la torta de filtrado se lava con isopropanol frío y se seca bajo vacío a 40° C para proporcionar la sal de título.

NMR: 1H (d6-DMSO) de acuerdo con la estructura. Punto de fusión: superior a 235°C

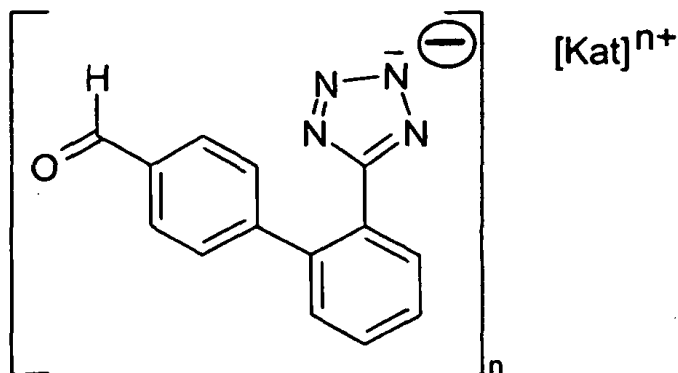
Ejemplo 5: sal de sodio de 2'-(1H-Tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación en metanol con metilato de sodio (escala media)

75g (300 mmol) de "bifenil tetrazol aldehído" se disuelven en 75ml de metanol a temperatura ambiente. 54.02g de metilato de sodio al 30% (300 mmol) se adicionan a la solución bajo agitación durante un periodo de 30 minutos y a temperatura ambiente. Después de 10 min de agitación a 20-22°C, la solución se calienta a 45°C. 500ml de TBME se adicionan durante 30 min a la solución de sal de tetrazolil-bifenil-aldehído. La solución luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de 12 horas de agitación a 20-22° C, la suspensión se filtra. Después de la filtración, la torta de filtrado se lava con TBME frío y se seca bajo vacío a 40°C para proporcionar 86.15g de polvo de color blanco-crema.

Para algunas de las sales mencionadas anteriormente, se realizan mediciones DSC que muestran la estabilidad alta de las sales de la fórmula IA.

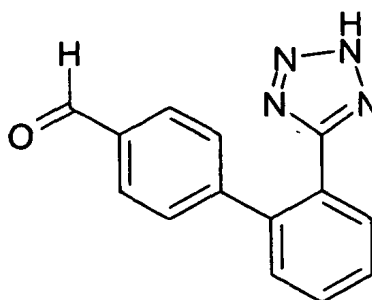
REIVINDICACIONES

1. Un proceso o método para la fabricación de una sal de un aldehído de la fórmula IA,



(IA)

o un tautómero de esta, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, que comprende la formación y el aislamiento de dicha sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la fórmula I



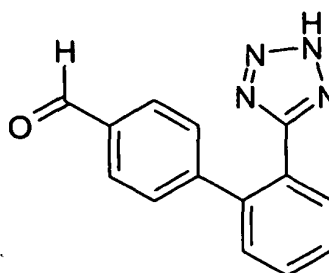
(I)

y un material que proporciona un catión.

2. El proceso o método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula IA $[Kat]^{n+}$ es un catión seleccionado del grupo que consiste de al menos uno de los cationes de metal alcalino con $n = 1$, cationes de metal alcalinotérreo con $n = 2$, cationes de aluminio, cationes de indio, cationes de galio, cationes de molibdeno, cationes de tungsteno, cationes de manganeso, cationes de hierro, cationes de cobalto, cationes de níquel, cationes de cobre, cationes de zinc, y cationes de amonio sustituidos o no sustituidos, por ejemplo el ion de amonio o los cationes de amonio sustituidos, especialmente cationes de amonio mono-, di-, tri- o preferiblemente tetrasustituidos donde los sustituyentes son preferiblemente fracciones orgánicas unidas vía un átomo de carbono y puede, por ejemplo, ser seleccionado del grupo que consiste de alquilo, tal como alquilo C_1-C_{20} , arilo, tal como arilo mono-, bi- o tricíclico con 6 a 20 átomos en el anillo, arilo-alquilo, en donde el arilo y alquilo son preferiblemente como se acaban de definir, cicloalquilo, tal como cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo-alquilo, en donde cicloalquilo y alquilo son preferiblemente como se acaban de definir, heterociclil en donde heterociclil preferiblemente es un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado que tiene 3 a 20 átomos en el anillo y al menos uno, por ejemplo hasta tres, átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno o preferiblemente oxígeno o azufre, y heterociclil-alquilo en donde heterociclil y alquilo son preferiblemente como se acaban de definir, o el nitrógeno de amonio puede ser parte de un anillo, por ejemplo como parte de un heterociclo, por ejemplo un anillo mono-, bi- o tricíclico insaturado, parcialmente saturado o completamente saturado que tiene 3 a 20 átomos en el anillo en donde al menos uno, preferiblemente hasta tres, átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, con la condición de que al menos un nitrógeno del anillo esté presente.

3. Un proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el material que proporciona el catión es una sal, un metal, un hidruro metálico o una resina de intercambio catiónico.

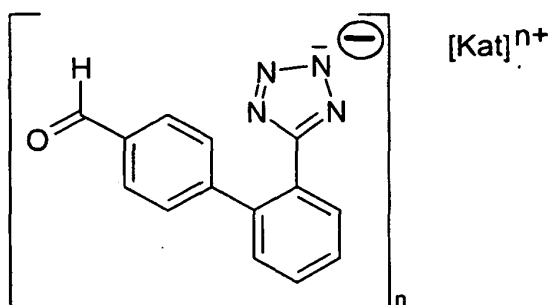
4. Un proceso o método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sal es una sal básica de un metal o de un catión de amonio sustituido o no sustituido, preferiblemente con un metal o catión como se describe para $(\text{Kat})^{n+}$ en la fórmula IA en la reivindicación 2, especialmente una sal de adición de ácido de un ácido inorgánico u orgánico débil, por ejemplo de un ácido carbónico, un fosfato o especialmente un carbonato, o más preferiblemente una hidróxido o sal alcoholato, donde como una sal alcoholato, el anión de un alcohol aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclico-alifático o preferiblemente un alcohol alifático, cada uno de los cuales puede tener preferiblemente hasta 20, más preferiblemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo el anión de un alcohol alquilo con hasta 20, preferiblemente hasta siete átomos de carbono, más preferiblemente por ejemplo el anión de metanol o etanol, se prefiere.
5. El proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formación o la formación de una sal de la fórmula IA se lleva a cabo mediante la disolución de un compuesto de la fórmula I,



(I)

- 15 y un material que forma un catión, especialmente el material que forma un catión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en uno o más solventes o diluentes y el aislamiento de una sal de la fórmula IA seguido, especialmente por la distribución, neutralización, cristalización, re-cristalización, digestión, cromatografía, evaporación, secado, filtración, lavado, centrifugación o una combinación de dos o más de estos métodos.

6. Una sal de la fórmula IA,



(IA)

o un tautómero de este, en donde $[\text{Kat}]^{n+}$ es un catión y n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

- 20 7. Una sal de la fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 6, en donde $[\text{Kat}]^{n+}$ es un catión de metal alcalino, tal como litio, sodio, potasio, rubidio o cesio ($n = 1$), un catión de metal alcalinotérreo, tal como magnesio, calcio, estroncio o bario ($n = 2$), un catión de aluminio, un catión de indio, un catión de galio, un catión de molibdeno, un catión de tungsteno, un catión de manganeso, un catión de hierro, un catión de cobalto, un catión de níquel, un catión de cobre, un catión de zinc o un catión de amonio sustituido o no sustituido, especialmente como se define en la reivindicación 2.

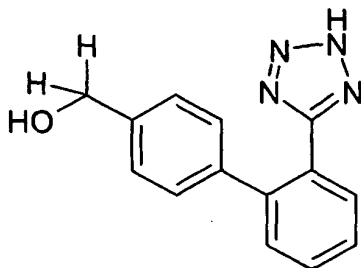
8. Una sal de la fórmula IA, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, seleccionada del grupo que consiste de sales con los siguientes nombres:

sal de potasio de 2'-(1 H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído,

sal de sodio de 2'-(1 H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y

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

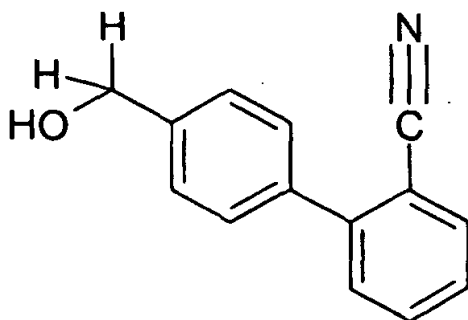
- 5 **9.** Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende la fabricación de un compuesto de la fórmula I, como se proporciona en la reivindicación 5, mediante la oxidación de un compuesto hidroximetilo de la fórmula II,



(II)

o una sal de este, con un compuesto de la fórmula I, que luego en el mismo recipiente de reacción o después del aislamiento del material crudo, se puede hacer reaccionar de acuerdo con la presente invención con una sal de la fórmula IA.

- 10 **10.** Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, que además comprende la formación de un compuesto de la fórmula II como se proporciona en la reivindicación 9, mediante la reacción de un cianuro de la fórmula III,



(III)

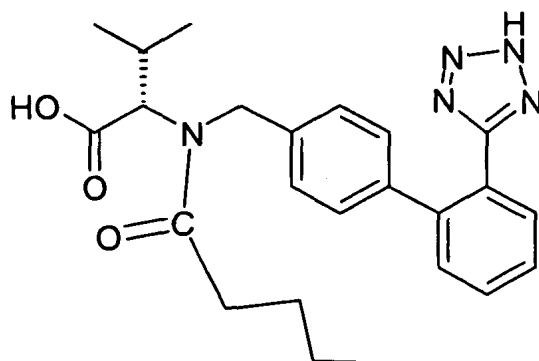
- 15 con una azida de la fórmula $(R_1)(R_2)-M-N_3$ en donde R_1 y R_2 representan, independientemente el uno del otro, un residuo orgánico, especialmente alquilo C_1-C_8 , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, ter-butilo o n-octilo; alquenilo C_3-C_7 , tal como alilo o crotilico; cicloalquilo C_3-C_7 , tal como ciclohexilo; fenil-alquilo C_1-C_4 , tal como benzilo o 2-fenetilo; fenil-alquenilo C_2-C_5 , tal como cinamilo; cicloalquilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_8 , tal como ciclopropilmetilo o ciclohexilmetilo; o fenil-alquenilo C_2-C_5 ; y M es boro o aluminio.

- 11.** Un proceso o método para la fabricación de un producto farmacéutico, que comprende el uso de una sal de la fórmula IA, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

- 20 **12.** El proceso o método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el producto farmacéutico es un bloqueador del receptor de la angiotensina, preferiblemente el valsartán.

- 13.** El proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, que comprende el uso de una sal de la fórmula IA, obtenida de acuerdo con un método o proceso como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, más preferiblemente obtenida de acuerdo con la reivindicación 9, más preferiblemente de acuerdo con la reivindicación 10.

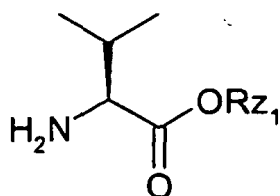
- 25 **14.** Un proceso de método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para la producción de valsartán de la fórmula VII.



(VII)

o una sal de este, que comprende

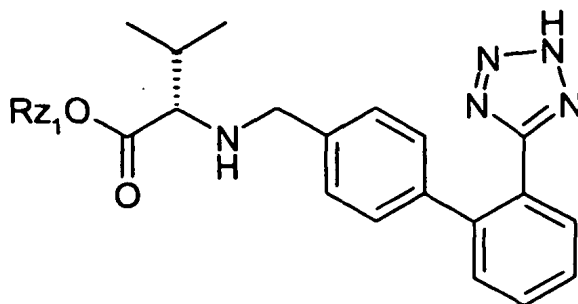
a) la reacción de una sal de la fórmula IA con un derivado de la valina de la fórmula IV,



(IV)

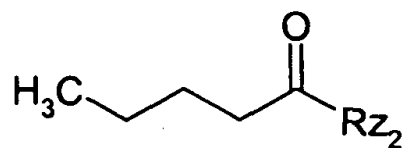
5 o una sal de este, en donde Rz_1 es un hidrógeno o un grupo protector carboxi, bajo condiciones de aminación reductiva;

b) la acilación de un compuesto resultante de la fórmula (V),



(V)

10 en donde Rz_1 es como se define para un compuesto de la fórmula IV, o una sal de este, con un compuesto de la fórmula VI



(VI)

en donde Rz_2 es un grupo activador;

y la eliminación de cualquier grupo(s) protector(s) presente(s).

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

5 **Documentos de patentes citadas en la descripción**

- WO 05014602A1 A [0005]
- WO 2004026847 A [0006]
- WO 2005014602 A [0007] [0027] [0041]
- US 20050101652 A [0028]

10 • WO 05014602 A [0031] [0033] [0034] [0037] [0039]

Literatura no-patente citada en la descripción

- **J. F. W. McOmie.** Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 [0034]
- **T. W. Greene ; P. G. M. Wuts.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0034]
- The Peptides. Academic Press, 1981, vol. 3 [0034]

15 • **Houben Weyl.** Methoden der organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15/I [0034]

- **H.-D. Jakubke ; H. Jeschkeit.** Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie, 1982 [0034]
- **Jochen Lehmann.** Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate. Georg Thieme Verlag, 1974 [0034]