

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年7月3日(2008.7.3)

【公表番号】特表2007-533727(P2007-533727A)

【公表日】平成19年11月22日(2007.11.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-045

【出願番号】特願2007-509005(P2007-509005)

【国際特許分類】

C 0 7 D 257/04 (2006.01)

C 0 7 C 229/12 (2006.01)

C 0 7 C 233/47 (2006.01)

C 0 7 C 227/18 (2006.01)

C 0 7 C 231/02 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 257/04 C S P E

C 0 7 C 229/12

C 0 7 C 233/47

C 0 7 C 227/18

C 0 7 C 231/02

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成20年5月14日(2008.5.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬上活性な化合物、バルサルタンまたはその医薬上許容される塩を製造する方法であって、次の工程：

a) 25 ~ 150 の温度で、非プロトン性有機溶媒と有機塩基または無機塩基の存在下で、式(II)の化合物の Y 基を式(III)：

【化 1】



[ 式中、

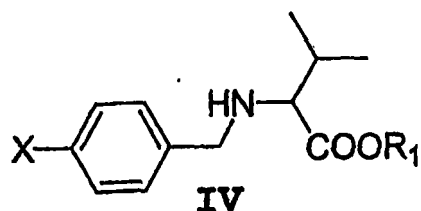
X はハロゲンまたは - O S O<sub>2</sub> R 基を意味し、R は C F<sub>3</sub>、トリル、メチルまたは F である；

Y は式(III)の化合物のアミンにより置換され得る脱離基を意味し；かつ

R<sub>1</sub> はカルボン酸の保護基を意味する]

の保護 L - バリンにより置換して式(IV)：

## 【化 2】

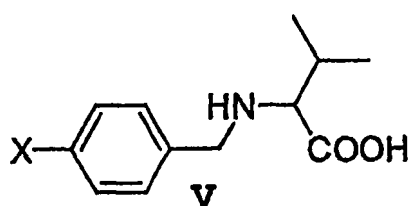


[ 式中、X および  $R_1$  は上記定義の意味を有する。ただし、X が Cl であるとき、 $R_1$  はメチル以外のものである ]

の化合物を得る工程；

b) 式 (IV) の化合物の  $R_1$  基を脱保護して式 (V) ；

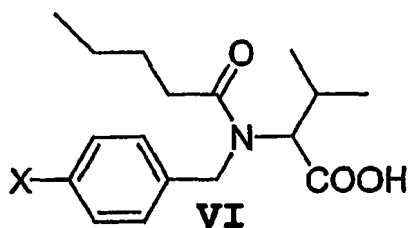
## 【化 3】



の化合物を得る工程；

c) 有機塩基または無機塩基の存在下、 $-20 \sim 40$  の温度で、式 (V) の化合物を非プロトン性有機溶媒中の塩化パレロイルで N - アシル化して式 (VI) ；

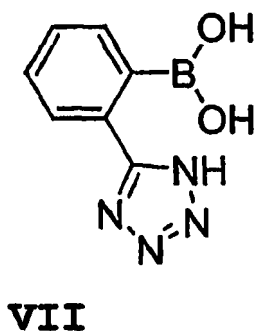
## 【化 4】



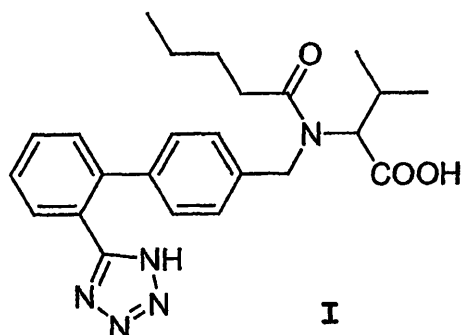
の化合物を得る工程；

d) 水性もしくは極性有機溶媒、または水と水混和性溶媒の混合物から選択される溶媒中、式 (VII) の化合物のテトラゾール環と塩を形成し得る有機塩基または無機塩基の存在下、 $25 \sim 150$  の温度で、パラジウム触媒、および必要であればリガンドを伴って、式 (VI) の化合物を式 (VII) ；

## 【化 5】



の 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニルボロン酸と結合させて式 ( I ) :  
【化 6】



のバルサルタン、および最後に必要があればその医薬上許容される塩を得る工程を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 2】

前記工程 a ) において前記置換が、40 ~ 100 の温度で、ジメチルホルムアミド (DMF) と、トリアルキルアミンから選択される有機塩基、好ましくは D I P E A、またはこの置換反応で放出される H Y を受容し得る無機塩基から選択される無機塩基の存在下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記工程 b ) において前記脱保護が酸または塩基媒体中での加水分解により行われる、請求項 1 に記載の方法。

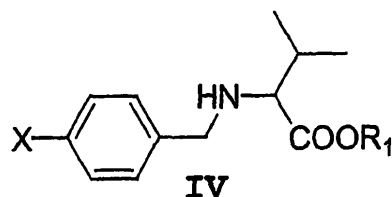
【請求項 4】

前記工程 c ) において前記 N - アシル化が、 $\text{NaHCO}_3$  の存在下、-10 ~ 10 の温度にて、テトラヒドロフラン中で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

式 ( IV ) :

【化 7】



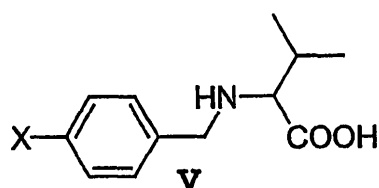
[ 式中、X はハロゲンまたは - O S O<sub>2</sub> R 基を意味し、R は C F<sub>3</sub>、トリル、メチルまたは F であり、かつ、R<sub>1</sub> はカルボン酸の保護基である。ただし、X が F、Br または Cl であるとき、R<sub>1</sub> はメチル以外のものである ]

の合成中間体。

【請求項 6】

式 ( V ) :

【化 8】



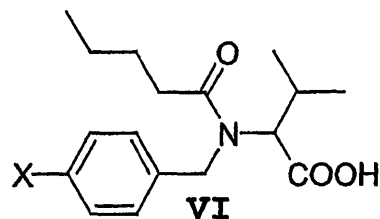
[ 式中、X はハロゲンまたは - O S O<sub>2</sub> R 基を意味し、R は C F<sub>3</sub>、トリル、メチルまたは F である ]

の合成中間体。

## 【請求項 7】

式 (VI) :

## 【化 9】



[ 式中、X はハロゲンまたは  $-\text{OSO}_2\text{R}$  基を意味し、R は  $\text{CF}_3$ 、トリル、メチルまたは F である ] の合成中間体。

## 【請求項 8】

式 (V) の合成中間体を製造する方法であって、

a) 25 ~ 150 の温度で、非プロトン性有機溶媒と、この置換反応で放出される H Y 酸を受容し得る有機塩基または無機塩基の存在下で、式 (II) の化合物の Y 基を、式 (VIII) :

## 【化 10】



[ 式中、

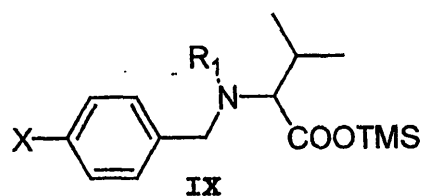
X はハロゲンまたは  $-\text{OSO}_2\text{R}$  基を意味し、R は  $\text{CF}_3$ 、トリル、メチルまたは F であり；

Y は化合物 VIII のアミンにより置換され得る脱離基を意味し；かつ

$\text{R}_1$  は水素またはトリメチルシリル (TMS) 基を意味する ]

のトリメチルシリル (TMS) 基により保護された L - バリンにより置換して、式 (IX) :

## 【化 11】



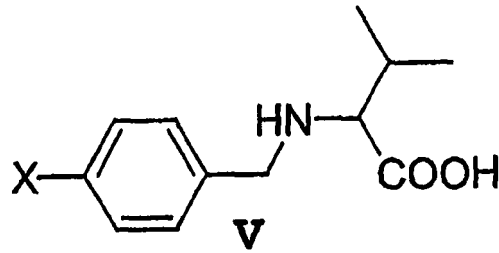
( 式中、X および  $\text{R}_1$  は上記定義の意味を有する )

の化合物を得ること；その後、

b) 水性の「後処理」で式 (IX) の化合物の TMS 基を脱保護して、最終的に式 (V) :

:

## 【化 1 2】



の化合物を得ること

を含むことを特徴とする、方法。

## 【請求項 9】

工程 a) および b) が「ワンポット」反応で行われる、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

シリル化剤が 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン (HMDS) であり、「ワンポット」反応が

a) 極性溶媒中で、L - バリンの p - トルエンシルホネートを予め形成すること；

b) 無水条件下、非プロトン性有機溶媒の存在下で、その L - バリンの p - トルエンシルホネートを 1 当量の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン (HMDS) で「in situ」保護すること；

c) 前記非プロトン性有機溶媒中、25 ~ 150 の温度、有機塩基の存在下で、式 (II) の化合物の Y 基を置換すること；

d) 水性の「後処理」でトリメチルシリル基を加水分解すること

を含む、請求項 8 または 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記工程 a) において前記極性溶媒がアルコールまたは水である、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記工程 c) において前記置換が 40 ~ 100 の温度、DIEA から選択されるトリアルキルアミン型の有機塩基の存在下で起こる、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 13】

シリル化剤が N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (BSA) であるとき、「ワンポット」反応が

a) 無水条件下、非プロトン性有機溶媒の存在下で、L - バリンのカルボン酸を 1 当量の N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (BSA) で「in situ」保護すること；

b) 25 ~ 150 の温度、有機塩基の存在下で、式 (II) の化合物の前記の基を置換すること；および

c) 水性の「後処理」でトリメチルシリル基を加水分解して式 (V) の化合物を得ること

を含む、請求項 8 または 9 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記工程 a) において前記有機溶媒が DMF である、請求項 13 に記載の方法。

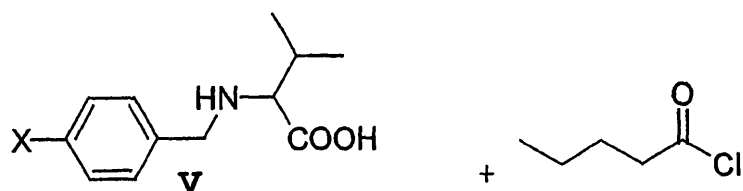
## 【請求項 15】

前記工程 b) において前記置換が 40 ~ 100 の温度、DIEA から選択されるトリアルキルアミン型の有機塩基の存在下で起こる、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 16】

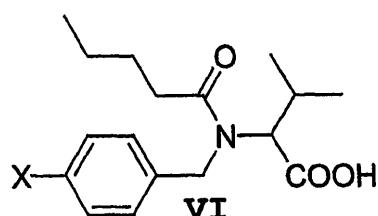
式 (VI) の合成中間体を製造する方法であって、式 (V) の化合物のカルボン酸を保護することなく、非プロトン性有機溶媒と有機塩基または無機塩基の存在下、-20 ~ 40 の温度で、塩化バレロイル：

## 【化 1 3】



を用いて N - アシル化して式 (VI) :

## 【化 1 4】



( 式中、X は前記定義の意味を有する。 )

の化合物を得ることからなることを特徴とする、方法。

## 【請求項 1 7】

前記非プロトン性有機溶媒がテトラヒドロフラン ( T H F ) であり、前記無機塩基が  $\text{NaHCO}_3$  である、請求項 1 6 に記載の方法。

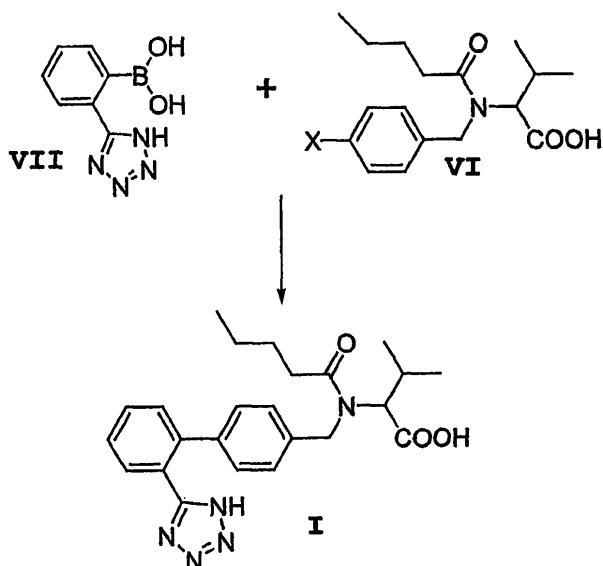
## 【請求項 1 8】

前記アシル化が - 1 0 ~ 1 0 の温度で行われる、請求項 1 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 9】

式 I のバルサルタンを製造する方法であって、水性もしくは極性有機溶媒、または水と水混和性溶媒の混合物から選択される溶媒、テトラゾール環と塩を形成し得る有機塩基または無機塩基の存在下、2 5 ~ 1 5 0 の温度で、触媒量のパラジウム化合物の存在下で、式 (VI) の中間体を式 (VII) :

## 【化 1 5】



( 式中、X は前記定義の意味を有する。 )

の化合物と結合させることからなることを特徴とする、方法。

## 【請求項 20】

前記反応が 50 ～ 100 の温度で行われる、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記結合が、パラジウム化合物が反応媒体に可溶な場合には均質相で行われ、パラジウム化合物が反応媒体に不溶な場合には不均質相で行われる、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 22】

パラジウム化合物が反応媒体に可溶な場合に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  から選択される、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 23】

パラジウム化合物が反応媒体に不溶な場合に、 $\text{Pd}/\text{C}$  が用いられ、かつ、結合反応が触媒量のリガンドの存在下で行われる、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記リガンドがホスフィン型のもの、好ましくはトリフェニルホスフィンまたは水溶性ホスフィンである、請求項 23 に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記の水溶性ホスフィンが 3, 3', 3'' - ホスフィニジナトリス (ベンゼンスルホネート) 三ナトリウム塩である、請求項 24 に記載の方法。