



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 316 281**

⑫ Número de solicitud: 200701365

⑬ Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

C07D 263/18 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **14.05.2007**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

Fecha de la concesión: **19.01.2010**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **09.02.2010**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
09.02.2010

⑲ Titular/es: **QUÍMICA SINTÉTICA, S.A.**
Gran Vía Carlos III, 98 - 7º
08028 Barcelona, ES

⑳ Inventor/es: **Cosme Gómez, Antonio y**
Palomo Nicolau, Francisco Eugenio

㉑ Agente: **Zea Checa, Bernabé**

㉒ Título: **Procedimiento para la preparación de valsartán.**

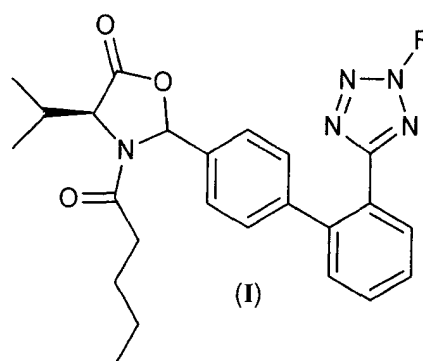
㉓ Resumen:

Procedimiento para la preparación de valsartán.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de valsartán a partir de un compuesto de fórmula general (I) en donde R es el grupo cumilo, tritilo o *t*-butilo.

El procedimiento consta de una primera etapa en la que se procede a la eliminación del grupo protector y a continuación se procede a la apertura del anillo de oxazolidinona por hidrogenación catalítica en presencia de una base orgánica.

Finalmente se aísla valsartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



ES 2 316 281 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

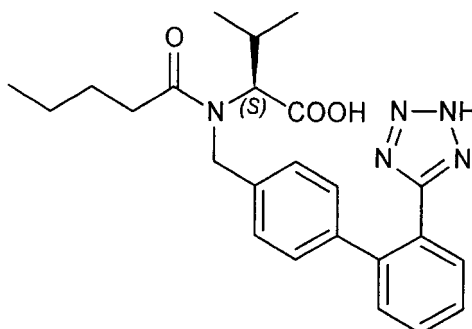
Procedimiento para la preparación de valsartán.

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de valsartán.

10 **Estado de la técnica anterior**

Valsartán es la denominación común internacional del compuesto *N*-(1-oxopentil)-*N*-[[2'-1*H*-tetrazol-5-il][1,1'-bifenil]4-il]metil]-*L*-valina, que responde a la estructura:



El valsartán pertenece a un grupo de compuestos denominados antagonistas del receptor de la angiotensina II, que son empleados en el tratamiento de la hipertensión, ansiedad, glaucoma y ataques cardíacos. El valsartán se emplea en medicina como agente antihipertensivo y en casos de insuficiencia cardíaca.

Valsartán y procedimientos para su preparación fueron descritos en la solicitud de patente europea EP-A-443983. En dichos procedimientos se hace necesario el uso de técnicas cromatográficas para aislar y/o purificar varios de los intermedios implicados en los mismos. Esto implica que los procedimientos descritos presentan inconvenientes desde el punto de vista industrial debido a la complejidad de los equipos necesarios y de los procesos involucrados.

Por ello, en el estado de la técnica se encuentran descritos diferentes procedimientos alternativos para la preparación de valsartán que intentan superar los inconvenientes del procedimiento original. Entre ellos se pueden mencionar los procedimientos descritos en las solicitudes de patente siguientes: EP-A-1533305, EP-A-1555260, US-A-2006/149079, WO-A-93/10106, WO-A-99/01459, WO-A-2004/026847, WO-A-2004/094391, WO-A-2004/101534, WO-A-2004/111018, WO-A-2005/014602, WO-A-2005/021535, WO-A-2005/049586, WO-A-2005/51928, WO-A-2005/51929, WO-A-2005/102987, WO-A-2006/058701, WO-A-2007/005967 y WO-A-2007/032019.

En función de la estrategia de síntesis empleada, en algunos de dichos procedimientos es necesario recurrir al uso de grupos protectores para evitar que el anillo de tetrazol pueda reaccionar en las condiciones de reacción empleadas en determinadas etapas.

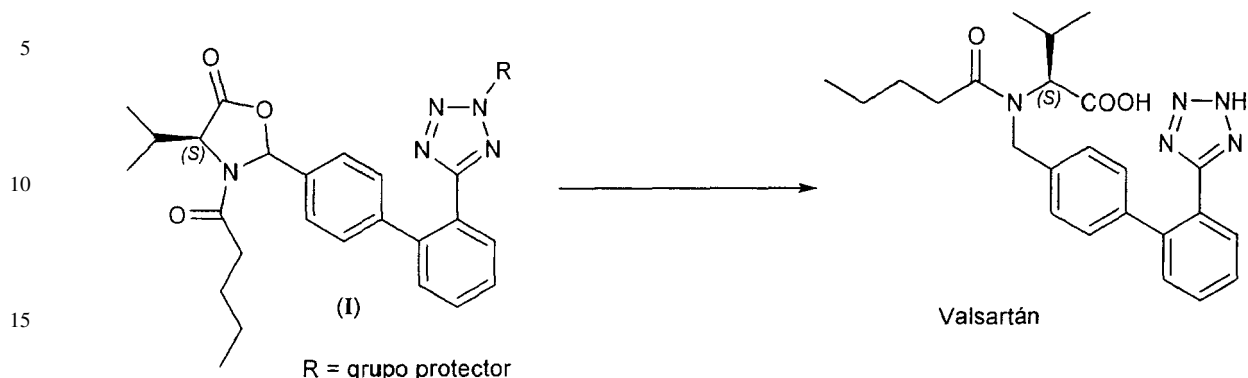
Se emplean grupos protectores del anillo de tetrazol, por ejemplo, en los procedimientos descritos en las solicitudes de patente EP-A-1533305, EP-A-1555260, WO-A-93/10106, WO-A-99/01459, WO-A-2004/094391, WO-A-2005/51928, WO-A-2005/51929 y WO-A-2005/021535.

La introducción y eliminación de grupos protectores es una técnica habitual en el campo de la síntesis orgánica con compuestos que contienen diversidad de grupos funcionales en su estructura y habitualmente dichas reacciones transcurren sin problemas significativos.

Dicha metodología se encuentra descrita en libros bien conocidos por el experto en la materia como, por ejemplo, en T. W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999 [ISBN: 0-471-16019-9].

El procedimiento que se describe en la solicitud de patente europea EP-A-1533305 para la preparación de valsartán se muestra en el esquema I:

Esquema I



20 Se puede observar que en dicho procedimiento se emplea un intermedio, compuesto de fórmula general (I), que contiene el anillo de tetrazol protegido mediante un grupo protector R.

Según la descripción de la solicitud de patente, el grupo protector puede ser el grupo trifenilmetilo, *t*-butilo, C₁-C₄-alcoximetilo, metiltiomietilo, fenilo-(C₁-C₄) alcoximetilo, *p*-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-(trimetilsilil)etilo, tetrahidropiraniolo, piperonilo o bencenosulfonilo, preferiblemente se emplea el grupo trifenilmetilo (trítulo), el grupo 1-metil-1-feniletilo (cumilo) o el grupo *t*-butilo.

La apertura del anillo de oxazolidinona que figura en el compuesto de fórmula general (I) se efectúa mediante hidrogenólisis, que se puede llevar a cabo por hidrogenación catalítica o por transferencia catalítica de hidrógeno a través de un donador de hidrógeno, como por ejemplo: ácido fórmico, formiatos, ácido ascórbico, ácido fosfinico, fosfinatos, fosfitos y alcoholes.

La eliminación del grupo protector puede también ocurrir durante la hidrogenólisis, esto es inmediatamente antes, simultáneamente o inmediatamente después de la apertura del anillo de oxazolidinona.

En los ejemplos descritos en la solicitud de patente europea EP-A-1533305 se presenta la preparación de valsartán por hidrogenólisis del compuesto de fórmula general (I) en donde el grupo protector es el grupo trítulo:

- En el Ejemplo 4 la hidrogenólisis se lleva a cabo con formiato amónico como donador de hidrógeno en presencia del catalizador Pd/C al 5% y se obtiene valsartán con un rendimiento del 70%, tras efectuar un tratamiento que incluye la acidificación de la mezcla de reacción con ácido sulfúrico del 20%.
- En el Ejemplo 5 la apertura del anillo de oxazolidinona se efectúa con hidrógeno a presión en presencia del mismo catalizador de paladio, y tras efectuar el mismo tratamiento del Ejemplo 4 se obtiene valsartán con un rendimiento del 53%.

Se observa, pues, que la preparación de valsartán a partir del compuesto de fórmula (I) presenta un rendimiento insuficiente para el escalado industrial, en particular en el caso de la hidrogenación catalítica.

Los autores de esta invención han observado que la pérdida en el rendimiento de dicha reacción es debido a la presencia de reacciones secundarias que conducen a la degradación del compuesto de fórmula (I) en las condiciones de reacción. Dichas reacciones conducen a la formación de unas impurezas a partir del compuesto de fórmula general (I), con la consiguiente disminución en el rendimiento. La presencia de impurezas, en general, puede contribuir a aumentar la complejidad del procedimiento industrial, ya que en el mismo es más complicado su control, y para obtener un producto apropiado para ser empleado en formulaciones farmacéuticas puede ser necesario el empleo de procedimientos adicionales de purificación.

Existe pues la necesidad de disponer de un procedimiento mejorado para la obtención de valsartán con un mejor rendimiento y con una pureza apropiada para ser empleado como principio activo farmacéutico.

Objeto de la invención

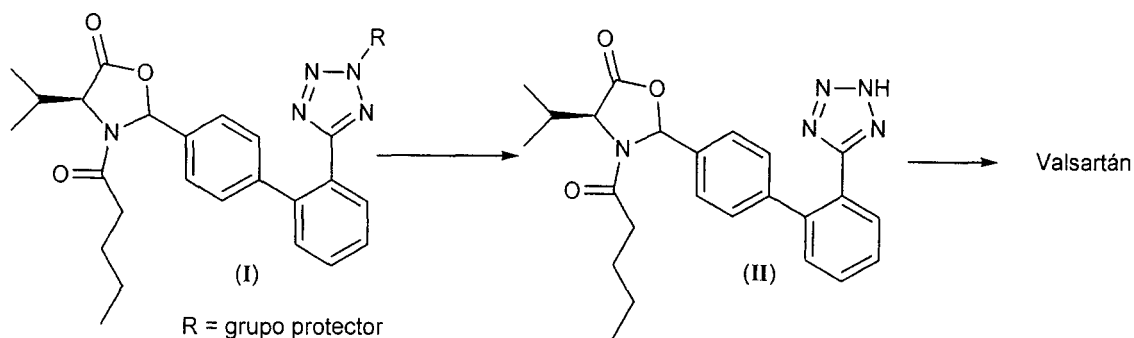
Los autores de esta invención han descubierto un nuevo procedimiento para preparar valsartán a partir del compuesto de fórmula general (I) en el que se mejora considerablemente el rendimiento y se reduce la formación de impurezas.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de valsartán a partir del compuesto de fórmula general (I).

Descripción detallada de la invención

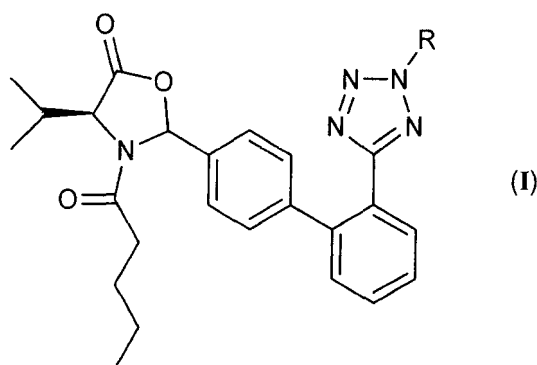
El procedimiento para la preparación de valsartán que han descubierto los inventores se puede representar en el Esquema II:

Esquema II



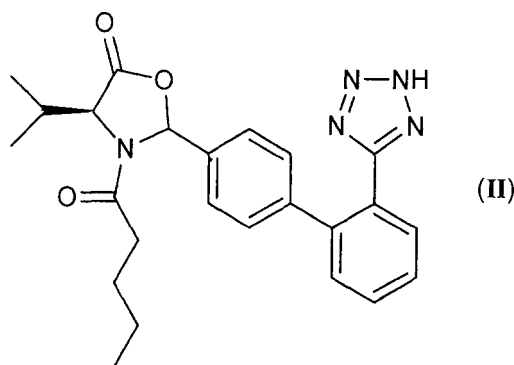
Sorprendentemente, se ha observado que el rendimiento global de las dos etapas está comprendido entre el 80% y el 90%, y con ello se pone de manifiesto que el procedimiento desarrollado es ventajoso con respecto al procedimiento descrito en la solicitud de patente EP-A-1533305, que presentaba rendimientos considerablemente inferiores.

El procedimiento objeto de la invención para preparar valsartán comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I):



en donde R es un grupo protector seleccionado entre el grupo formado por 1-metil-1-feniletilo, trifenilmetilo y *t*-butilo.

con ácido sulfúrico concentrado para obtener el compuesto de fórmula (II):

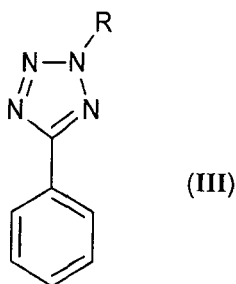


a continuación, hidrogenar catalíticamente el compuesto (II) en presencia de una base orgánica y aislar valsartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Producto de partida

En el procedimiento de la invención el compuesto de partida de fórmula general (I) se puede obtener por ejemplo de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3 de la solicitud de patente EP-A-1533305 por acoplamiento entre:

- el compuesto preparado en el Ejemplo 2 de dicha solicitud de patente y
- un derivado del ácido borónico preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO-A-93/10106 a partir de un compuesto de fórmula general (III)



en donde R es 1-metil-1-feniletilo, trifenilmetilo, o *t*-butilo.

Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar por ejemplo de acuerdo con los procedimientos descritos en las solicitudes de patente WO-A-95/32962 y WO-A-93/10106.

El grupo 1-metil-1-feniletilo se denomina habitualmente grupo cumilo, y el grupo trifenilmetilo se denomina grupo tritilo.

En el procedimiento de la invención se emplea preferiblemente el grupo cumilo como grupo protector.

Reacción con ácido sulfúrico concentrado

En esta primera etapa del procedimiento de la invención se procede a eliminar el grupo protector del anillo de tetrazol que forma parte del compuesto de fórmula general (I).

El ácido sulfúrico que se emplea en el procedimiento de la invención es concentrado. En el contexto de la invención se entiende por ácido sulfúrico concentrado un ácido sulfúrico con una concentración superior al 90% en peso, preferiblemente superior al 95% en peso, y más preferiblemente superior o igual al 96% en peso.

En general, la reacción entre el compuesto de fórmula general (I) y el ácido sulfúrico concentrado se lleva a cabo a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente por debajo de 15°C, y más preferiblemente entre 5°C y 10°C.

Los tratamientos con ácido sulfúrico concentrado se pueden llevar a cabo en general empleando el producto directamente o empleando una solución del mismo en un disolvente inerte.

En el procedimiento de la invención el compuesto de fórmula general (I) generalmente se disuelve en un disolvente inerte como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo para efectuar la desprotección del grupo protector con el ácido sulfúrico.

La solución de dicho compuesto se añade habitualmente de forma lenta sobre el ácido sulfúrico de forma que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenga por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente por debajo de 15°C, y más preferiblemente entre 5°C y 10°C.

La adición del compuesto de fórmula general (I) sobre el ácido sulfúrico enfriado generalmente se prolonga durante un período de tiempo comprendido entre 30 minutos y 3 horas.

Normalmente la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre 5°C y 10°C durante todo el proceso.

Se ha observado que la reacción de desprotección es muy rápida, de modo que la mezcla de reacción se mantiene habitualmente a la temperatura mencionada durante un período de tiempo comprendido entre 5 minutos y 2 horas, preferiblemente entre 15 minutos y 1 hora.

5 El producto obtenido, compuesto de fórmula (II), se puede aislar siguiendo métodos de rutina bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por tratamiento de la mezcla de reacción con una mezcla de agua y un disolvente como acetato de isopropilo.

Habitualmente se obtiene el compuesto de fórmula (II) puro con un rendimiento próximo al 90%.

10 El producto obtenido se puede emplear sin más purificación en la siguiente etapa del procedimiento de la invención para la preparación de valsartán.

Reacción de hidrogenación

15 En la segunda etapa del procedimiento de la invención se procede a la apertura del anillo de oxazolidinona que figura en el compuesto de fórmula (II) por acción del hidrógeno en presencia de un catalizador y de una base orgánica.

20 La hidrogenación catalítica es una reacción bien conocida por el experto en la materia en la que se emplea hidrógeno gas y un catalizador.

En función del catalizador empleado, el hidrógeno se puede emplear a baja presión, entre 1 y 4 bares, y a temperaturas relativamente bajas, entre 0°C y 100°C, o a alta presión, entre 100 y 400 bares, y a temperaturas más elevadas, entre 25°C y 300°C.

25 En el procedimiento de la invención, el hidrógeno habitualmente se emplea a baja presión, preferiblemente comprendida entre 1 y 4 bares, y más preferiblemente entre 2 y 3 bares.

30 En las hidrogenaciones a baja presión se emplea frecuentemente un catalizador que está basado en metales nobles como paladio, platino, rodio, o rutenio.

35 Mientras que en las hidrogenaciones sobre platino se emplea frecuentemente platino finamente dividido obtenido por la reducción de un compuesto de platino, como por ejemplo el óxido de platino, los catalizadores de paladio, rodio y rutenio se emplean habitualmente como depósitos de metal sobre un soporte inerte como carbón, alúmina, sulfato de bario, carbonato cálcico, o carbonato de estroncio. Estos catalizadores pertenecen a la categoría de catalizadores heterogéneos y se pueden mencionar entre otros: Pt/C, Rh/C, Pd/C, Ru/C, Pd/BaSO₄ y Rh/alúmina.

También se pueden emplear catalizadores homogéneos como por ejemplo PdCl₂(PPh₃)₂, o PtCl₂(PPh₃)₂.

40 En el procedimiento de la invención se emplea preferiblemente un catalizador seleccionado entre el grupo formado por los catalizadores heterogéneos, preferiblemente Pd/C, y más preferiblemente Pd/C al 10%.

La reacción de hidrogenación se efectúa en presencia de una base orgánica.

45 Entre las bases orgánicas que se pueden emplear son preferibles aquéllas que son solubles en un disolvente orgánico, entre ellas se pueden mencionar diisopropilamina, dibutilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, y piperidina. Preferiblemente se emplea dicitclohexilamina.

50 El compuesto de fórmula (II) es un sólido y para efectuar la reacción de hidrogenación se disuelve normalmente en un disolvente como por ejemplo tolueno, isopropanol, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La reacción de hidrogenación se efectúa habitualmente bajo agitación y a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C, preferiblemente entre 50°C y 70°C, más preferiblemente entre 60°C y 65°C.

55 La hidrogenación se puede llevar a cabo en un hidrogenador de acero convencional apropiado para soportar la presión de 1 a 4 bares.

60 El curso de la reacción se controla mediante HPLC. Normalmente se da por terminada en el momento en el que queda menos de 1% de compuesto de fórmula (II) en la mezcla de reacción. Habitualmente esto se produce una vez han transcurrido entre 4 y 6 horas desde el inicio de la reacción.

El valsartán se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un tratamiento convencional, como por ejemplo el que se describe en el Ejemplo 5 de la solicitud de patente EP-A-1533305.

65 Mediante el procedimiento de la reacción se obtiene generalmente valsartán en forma de sólido blanco con rendimientos superiores al 90%, con una pureza suficiente para ser empleado como principio activo en formulaciones farmacéuticas.

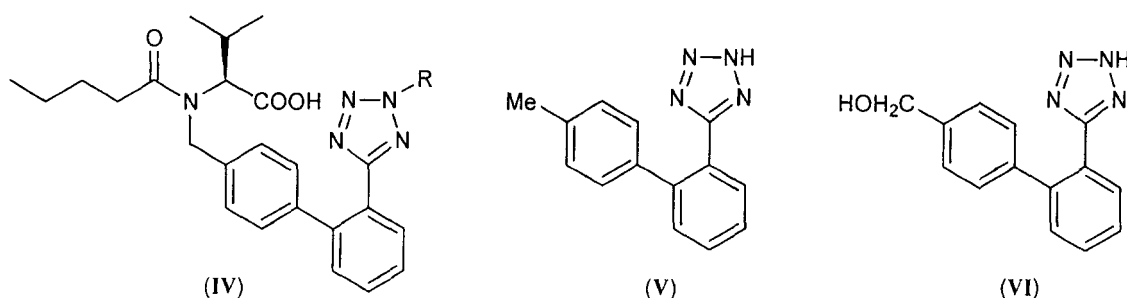
ES 2 316 281 B1

El rendimiento global del procedimiento de la invención desde el compuesto de fórmula general (I) habitualmente es superior al 80%.

El valsartán que se obtiene mediante el procedimiento de la invención se puede convertir en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se describe en la solicitud de patente WO-A-92/06253.

Se ha observado que con el procedimiento de la invención se reduce considerablemente la formación de impurezas en comparación con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5 de la solicitud de patente EP-A-1533305, en el que el compuesto de fórmula general (I) es hidrogenado directamente para obtener valsartán.

Por ejemplo, cuando se efectúa la hidrogenación directa del compuesto de fórmula general (I) en donde R es cumilo, en las mismas condiciones que las empleadas en la segunda etapa del procedimiento de la invención se han identificado las siguientes impurezas, además del isopropilbenceno que procede del grupo protector cumilo:



En la Tabla I se presentan los porcentajes de los diferentes componentes de la masa de reacción a diferentes tiempos determinados por HPLC:

TABLA I

Compuesto	1,5 h	6,5 h	11,5 h	15, 5h	18,5 h
(I) en donde R = cumilo	48,62%	18,72%	13,97%	8,29%	2,95%
Valsartán	15,07%	35,30%	41,02%	54,58%	71,41%
(II)	25,78%	28,66%	26,69%	17,97%	6,33%
(IV) en donde R = cumilo	3,01%	3,49%	3,10%	2,48%	1,24%
(V)	0,11%	1,04%	2,70%	6,51%	8,82%
(VI)	2,86%	6,33%	5,21%	2,65%	1,30%
Isopropilbenceno	2,21%	3,41%	4,57%	4,97%	4,97%

Se puede observar que el producto de partida, compuesto de fórmula general (I) en donde R es el grupo cumilo, reacciona lentamente, y al transcurrir el tiempo de reacción aumenta el contenido en impurezas: compuestos de fórmulas (IV), en donde R es cumilo, (V) y (VI).

También se puede observar que las condiciones de hidrogenación empleadas en esta reacción, que son las correspondientes a la segunda etapa del procedimiento de la invención, conducen a la obtención de valsartán con un rendimiento de aproximadamente el 70%. Este valor es considerablemente superior al obtenido en la reacción de hidrogenación descrita en el Ejemplo 5 de la solicitud de patente EP-A-1533305, que es del 53%.

Cuando se efectúa la preparación de valsartán a partir de la hidrogenación del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con el procedimiento de la invención, el contenido en impurezas es considerablemente inferior, y con ello aumenta el rendimiento de dicho principio activo.

En la Tabla II se presentan los porcentajes de los diferentes componentes de la masa de reacción al finalizar la reacción después de una hidrogenación como la descrita en el Ejemplo 2 del apartado de Ejemplos:

TABLA II

Compuesto	Contenido
(II)	0,09%
Valsartán	95,6%
(V)	2,22%
(VI)	0,55%

En este caso no se detecta isopropilbenceno, porque el grupo cumilo se elimina en la primera etapa del procedimiento de la invención por tratamiento con ácido sulfúrico.

Se puede observar que tras 4-5 h de hidrogenación, el contenido en producto de partida, compuesto de fórmula (II), es prácticamente nulo y que el contenido en impurezas es considerablemente bajo y claramente inferior al obtenido con una hidrogenación directa, tal como se muestra en la Tabla I.

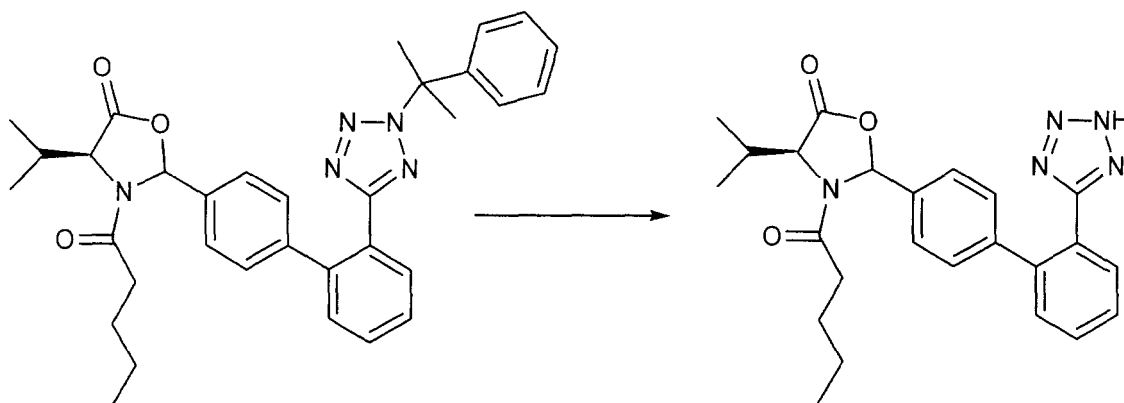
Por tanto el procedimiento de la invención constituye un nuevo procedimiento para la preparación de valsartán que permite la preparación del mismo a partir del compuesto de fórmula general (I) con un mejor rendimiento y una pureza suficiente para ser empleado como principio activo en composiciones farmacéuticas.

Los ejemplos que siguen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero no para limitarla.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de fórmula (II)



En un matraz de 500 ml provisto de agitación magnética y termómetro se cargaron 100 ml (0,18 moles) de ácido sulfúrico concentrado, y se ajustó la temperatura del mismo entre 0°C y 10°C con un baño exterior de agua-hielo.

Una vez alcanzada esta temperatura se inició la adición de 100 g (0,18 moles) del compuesto de fórmula general (I) en donde R es el grupo cumilo, preparado por ejemplo según el procedimiento descrito en el apartado "Producto de partida" de esta descripción, disuelto en 167 ml de cloruro de metileno a través de un embudo de adición y se controló que la temperatura estuviese comprendida entre 5°C y 10°C.

ES 2 316 281 B1

Finalizada la adición, se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción entre 5°C y 10°C hasta que la reacción finalizó. La mezcla de reacción presentaba un color rojizo intenso.

Posteriormente se trasvasó la mezcla de reacción a través de un embudo de adición sobre una mezcla de 425 ml acetato de isopropilo y 1000 ml de agua, manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C.

A continuación se trasvasó la mezcla a un embudo de decantación y se separaron las fases.

La fase acuosa inferior, que no contiene producto, se lavó con 112 ml de acetato de isopropilo. Se juntaron las fases orgánicas obtenidas, se secaron y se concentraron bajo vacío.

Se obtuvo un sólido amarillento al que se añadieron 112 ml de acetato de isopropilo, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se enfrió la mezcla entre -5°C y 0°C agitando a dicha temperatura durante 2 horas.

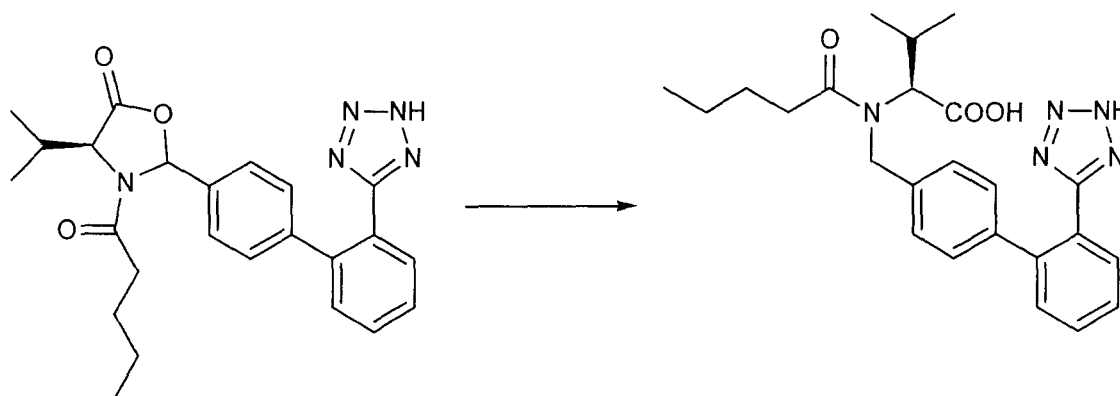
Se filtró y el sólido recogido se lavó con 80 ml de acetato de isopropilo frío.

Se obtuvieron 84 g de producto húmedo que se secaron en estufa a 40°C bajo vacío.

Finalmente se obtuvieron 68,68 g del compuesto de fórmula (II) puro, que representan un rendimiento del 87%.

Ejemplo 2

Preparación de valsartán a partir del compuesto de fórmula (II)



Se cargaron 24,3 g de Pd/C al 10% y 325 ml de agua en un hidrogenador de acero de 1 litro de capacidad. A continuación se añadieron 50 g (0,12 moles) del compuesto de fórmula (II) obtenido en el Ejemplo 1, disueltos en una mezcla de 250 ml de isopropanol, 100 ml de tolueno y 41,4 ml de diciclohexilamina (0,23 moles). Se agitó la mezcla a 400 rpm y se inertizó con nitrógeno.

Se comprobó que el sistema no tenía fugas y se introdujo hidrógeno a 3 bares de presión, se incrementó la agitación a 1000 rpm y se comenzó a calentar el agua de recirculación a 65°C.

Se controló el avance de la hidrogenación por HPLC, dando por finalizada la reacción transcurridas 5 horas quedando menos del 1% de producto de partida sin reaccionar.

Se sacó la mezcla del hidrogenador lavando el sistema con 80 ml de isopropanol.

Se ajustó el pH a 12 con aproximadamente 22 ml de una solución de hidróxido sódico del 30%. A continuación se filtró empleando un adyuvante de filtración, por ejemplo Hyflo, y se lavó con 200 ml de una mezcla de isopropanol/agua/tolueno en una proporción 3:4:1 en volumen.

Se decantaron las fases y se lavó la fase acuosa con 150 ml de tolueno.

Se añadieron 350 ml de acetato de isopropilo a la fase acuosa alcalina, y se ajustó el pH a 2 con aproximadamente 19 ml de ácido clorhídrico concentrado.

Se decantaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con otros 350 ml de acetato de isopropilo. Se juntaron las fases orgánicas y se concentraron bajo vacío. Se efectuó un arrastre con 200 ml de acetato de isopropilo y se volvió a concentrar.

ES 2 316 281 B1

Se obtuvo un sólido blanco al que se añadieron 350 ml de acetato de isopropilo y se determinó la humedad de la mezcla para comprobar que no superaba el 1%.

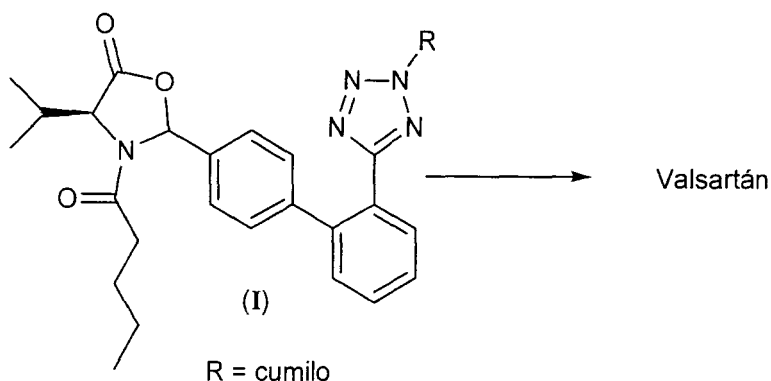
Se calentó la mezcla a 40°C hasta disolución. A continuación se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inició la precipitación de un sólido blanco. Se añadieron 350 ml de heptano al precipitado y se enfrió entre 0°C y 5°C durante 1 hora para completar la precipitación.

Se filtró el sólido obtenido y se lavó con 70 ml de una mezcla fría de acetato de isopropilo/heptano 1:1 en volumen.

El sólido húmedo se secó en estufa a 40°C bajo vacío y finalmente se obtuvieron 46,65 g de valsartán puro, que representó un 94% de rendimiento.

Ejemplo comparativo 1

Preparación de valsartán a partir del compuesto de fórmula general (I) en donde R es el grupo cumilo por hidrogenación directa



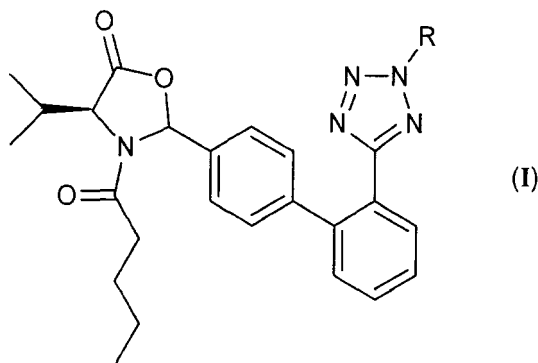
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, se procedió a la hidrogenación del compuesto de fórmula general (I), en donde R es el grupo cumilo, con hidrógeno empleando Pd/C al 10% como catalizador y en presencia de diciclohexilamina como base orgánica.

Se tomaron muestras de la masa de reacción a los tiempos: 1,5 h, 6,5 h, 11,5 h, 15,5 h y 18,5 h, y se analizaron por HPLC para determinar el contenido de los diferentes compuestos, cuyos resultados se han mostrado en la Tabla I de la descripción.

Finalmente se aisló valsartán con un rendimiento del 55%.

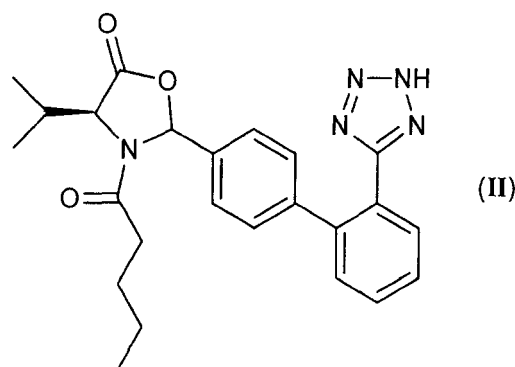
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar valsartán **caracterizado** porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I):



en donde R es un grupo protector seleccionado entre el grupo formado por 1-metil-1-feniletilo, trifenilmetilo y *t*-butilo,

con ácido sulfúrico concentrado para obtener el compuesto de fórmula (II):



a continuación, hidrogenar catalíticamente el compuesto (II) en presencia de una base orgánica y aislar valsartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el grupo R es el grupo cumilo.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque el ácido sulfúrico tiene una concentración superior al 90% en peso.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el ácido sulfúrico tiene una concentración superior al 95% en peso.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque la reacción entre el compuesto de fórmula general (I) y el ácido sulfúrico concentrado se lleva a cabo a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la temperatura se encuentra por debajo de 15°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la temperatura se encuentra comprendida entre 5°C y 10°C.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la reacción de hidrogenación se efectúa a una presión comprendida entre 1 y 4 bares.

ES 2 316 281 B1

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque en la reacción de hidrogenación se emplea un catalizador seleccionado entre el grupo formado por los catalizadores heterogéneos.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el catalizador es Pd/C.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el catalizadores Pd/C al 10%.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque la base orgánica es dicitclohexilamina.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque la reacción de hidrogenación se efectúa a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque la temperatura está comprendida entre 50°C y 70°C.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la temperatura está comprendida entre 60 y 65°C.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 316 281

⑫ Nº de solicitud: 200701365

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 14.05.2007

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	EP 1533305 A1 (DIPHARMA S.p.A.) 25.05.2005, párrafos [0007]-[0013]; ejemplos 4,5.	1-15
Y	US 20050010053 A1 (HAREL, Z. & RUKHMAN, I.) 13.01.2005, párrafo [0044]; ejemplo 3.	1-15
A	WO 2007005967 A2 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 11.01.2007, página 13, líneas 1-8.	1-15
A	REDDY, G.V. et al. "A practical Approach for the Optically Pure N-Methyl-alfa-Amino Acids". Tetraedron Letters, 1998, Volumen 39, páginas 1985-1986. Ver esquema 1.	1,8-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

25.02.2009

Examinador

G. Esteban García

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

C07D 263/18 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)