



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2160384 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.07.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.17
(86)	Europeisk søknadsnr	08750212.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.05.08
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.03.10
(30)	Prioritet	2007.05.14, ES, 200701365
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Chemo Ibérica, S.A., Gran Via Carlos III, 98, 7°, 08028 Barcelona, ES-Spania
(72)	Oppfinner	COSME GOMEZ, Antonio, Angustias 28, E-28813 Torres De Alameda (Madrid), ES-Spania PALOMO NICOLAU, Francisco Eugenio, Felix Yuste 22, E-28804 Alcala De Henares (Madrid), ES-Spania
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av valsartan**

(56) Anførte publikasjoner EP-A- 1 533 305

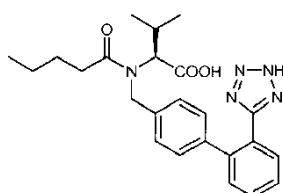
Beskrivelse

Oppfinnelsens område

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av Valsartan.

Bakgrunn

[0002] Valsartan er INNen av den kjemisk forbindelse *N*-(1-oksopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]metyl]-*L*-valin svarende til strukturen:



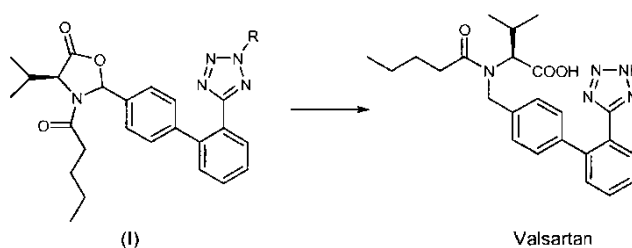
[0003] Valsartan er omfattet i gruppen antagonistene av angiotensin II reseptor, som anvendes ved behandling av hypertensjon, angst, glaukom og hjerteslag. Valsartan anvendes i medisin som et antihypertensivt middel og også i tilfeller av hjerteinsuffisiens. Valsartan og fremgangsmåter for fremstillingen derav ble beskrevet i europeisk patentsøknad EP-A-443983. I disse prosesser er det behov for anvendelse av kromatografisk teknikker for å isolere og/eller for å rense noen av de inngående mellomproduktene. Således svekker komplekset utstyr og prosesser nødvendig for den industrielle anvendelse skalerbarheten derav.

[0004] Det er derfor flere alternative prosesser for fremstilling av Valsartan i kjent teknikk som søker å overvinne ulempene i den opprinnelige prosessen. Blant dem kan nevnes prosesser beskrevet i de følgende patentsøknader: 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 og WO-A-2007/032019. Avhengig av den anvendte syntesestrategi er det i noen av nevnte prosesser behov for anvendelse av beskyttelsesgrupper for å unngå reaksjonen av tetrazol-ringen under reaksjonsbetingelsene i noen av trinnene. For eksempel omfatter prosessene beskrevet i patentsøknadene 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 og WO-A-2005/021535 anvendelse av beskyttelsesgrupper for tetrazol-ringen. Innføring og eliminering av beskyttelsesgrupper fra en forbindelse omfattende forskjellige funksjonelle grupper er en

vanlig teknikk innen organisk syntese og nevnte reaksjoner blir typisk utført uten betydelig problemer. Nevnte prosedyre er beskrevet i velkjente oppslagsbøker som for eksempel i T. W. Green et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Utgave, John Wiley & Sons, New York, 1999 [ISBN: 0-471-16019-9].

Fremgangsmåten beskrevet i europeisk patentsøknad EP-A-1533305 for fremstilling av Valsartan er vist i Skjema I:

Skjema 1



R=beskyttelsesgruppe

[0005] Som vist omfatter fremgangsmåten forbindelsen med den generelle formel (I) som et mellomprodukt, som inneholder tetrazol-ringen beskyttet med en beskyttelsesgruppe R.

I henhold til beskrivelsen i patentsøknaden kan beskyttelsesgruppen være trifenylmetyl, *t*-butyl, C₁-C₄-alkoksymetyl, metyltiometyl, fenyl-(C₁-C₄) alkoksymetyl, *p*-metoksybenzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, 1-metyl-1-fenyletyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, tetrahydropyranyl, piperonyl eller benzensulfonyl, fortrinnsvis er den anvendte gruppen trifenylmetyl (trityl), 1-metyl-1-fenyletyl (cumyl) eller *t*-butyl.

Åpningen av oksazolidinonringen i forbindelsen med den generelle formel (I) blir utført ved hydrogenolyse, som kan utføres ved katalytisk hydrogenering eller ved katalytisk hydrogenoverføring via en hydrogendonor, så som: maursyre, formiater, askorbinsyre, fosfinsyre, fosfinater, fosfitter og alkoholer. Eliminering av beskyttelsesmidlet kan også forekomme under hydrogenolysen, dvs. umiddelbart før, samtidig eller umiddelbart etter åpningen av oksazolidinonringen. Eksemlene beskrevet i europeisk patentsøknad EP-A-1533305 viser fremstilling av Valsartan gjennom hydrogenolyse av forbindelsen med den generelle formel (I) hvor beskyttelsesgruppen er tritylgruppen:

- I Eksempel 4 blir hydrogenolysen utført med ammoniumformiat som hydrogendonor i nærvær av 5% Pd/C katalysator og Valsartan blir oppnådd hvilket gir 70% etter en behandling omfattende surgjøringen av reaksjonsblandingen med 20% svovelsyre.

- I Eksempel 5 blir åpningen av oksazolidinonringen utført med et trykk av hydrogen i nærvær av samme palladiumkatalysator og Valsartan blir oppnådd hvilket gir 53% etter behandlingen i Eksempel 4. Dermed viser fremstillingen av Valsartan fra forbindelsen med formel (I) et dårlig utbytte for industriell skalerbarhet, spesielt i tilfellet av katalytisk hydrogenering.

Forfatterne ifølge foreliggende oppfinnelse har observert et utbyttetap i nevnte reaksjon skyldes tilstedeværelsen av bireaksjoner hvilket fører til nedbrytningen av forbindelsen med den generelle formel (I) under reaksjonsbetingelsene. Nevnte reaksjoner fører til dannelsen av urenheter fra forbindelsen med den generelle formel (I), og minker således utbyttet. Generelt kan tilstedeværelsen av urenheter bidra til å gjøre den industrielle prosessen mer kompleks fordi den er vanskeligere å kontrollere og det kan være nødvendig å anvende ytterligere renseprosesser for å oppnå et farmasøytisk akseptabelt produkt. Således er det behov for en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av Valsartan med forbedret utbytte og en egnet renhet for anvendelse som aktiv farmasøytisk bestanddel.

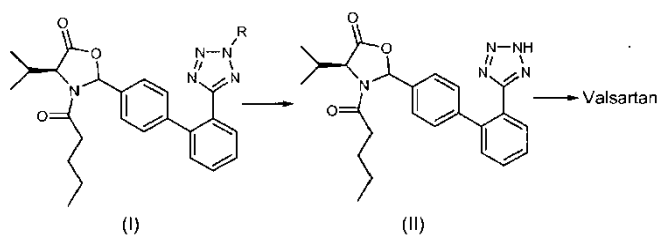
Oppsummering av oppfinnelsen

[0006] Forfatterne ifølge foreliggende oppfinnelse har funnet en ny fremgangsmåte for fremstilling av Valsartan ved å starte fra forbindelsen med den generelle formel (I) hvor utbyttet er betydelig forbedret og dannelsen av urenheter reduseres. Målet ifølge oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av Valsartan ved å starte fra forbindelsen med den generelle formel (I).

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

[0007] Fremgangsmåten for fremstilling av Valsartan funnet av oppfinnerne vises i Skjema II:

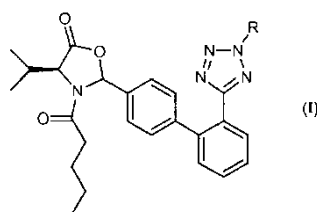
Skjema II



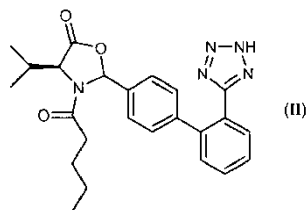
R=beskyttelsesgruppe

[0008] Forbindelse med den generelle formel (I) omfatter tetrazol-ringen beskyttet med en beskyttelsesgruppe. I et først trinn blir nevnte beskyttelsesgruppe fjernet ved behandling med svovelsyre og forbindelsen med formel (II) blir oppnådd. I neste trinn åpnes oksazolidinonringen i forbindelse (II) ved katalytisk hydrogenering og Valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav oppnås. Overraskende viser det totale utbytte i begge trinn fra 80% til 90%, som viser at den utviklede prosess er fordelaktig over fremgangsmåten beskrevet i patentsøknad EP-A-1533305, som viser betydelig lavere utbytter.

Fremgangsmåten for fremstilling av Valsartan, som er målet ifølge oppfinnelsen, omfatter reaksjonen av en forbindelse med den generelle formel (I):



hvor R er et beskyttelsesmiddel valgt fra gruppen bestående av 1-metyl-1-fenyletyl, trifenylmetyl og t-butyl, med konsentrert svovelsyre for å oppnå forbindelsen med formel (II):

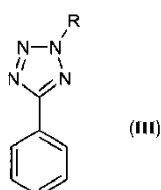


Neste trinn er en katalytisk hydrogenering av forbindelse (II) i nærvær av en organisk base og isoleringen av Valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Utgangsforbindelse

[0009] Utgangsforbindelse med den generelle formel (I) ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan oppnås for eksempel ved en analog prosess som den beskrevet i Eksempel 3 i patentsøknad EP-A-1533305, gjennom en kobling mellom:

- forbindelsen oppnådd i Eksempel 2 i nevnte patentsøknad og
- et boronsyrederivat oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i WO-A-93/10106 patentsøknad fra en forbindelse med den generelle formel (III)



hvor R er 1-metyl-1-fenyletyl, trifenylmetyl eller *t*-butyl.

Forbindelser med den generelle formel (III) kan fremstilles for eksempel i henhold til prosessene beskrevet i patentsøknadene WO-A-95/32962 og WO-A-93/10106.

[0010] 1-metyl-1-fenyletylgruppen er generelt referert til som cumylgruppe og trifenylmetyl er referert til som tritylgruppe. I henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes fortrinnsvis cumyl beskyttelsesgruppe.

Omsetning med konsentrert svovelsyre

[0011] De første trinn av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter eliminering av beskyttelsesgruppen av tetrazol-ringen som er en del av forbindelsen med den generelle formel (I).

Svovelsyre anvendt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er konsentrert. Som anvendt her angir konsentrert svovelsyre en svovelsyre i en konsentrasjon på mer enn 90% vekt/vekt, fortrinnsvis mer enn 95% vekt/vekt og mer foretrukket mer enn 96%. Generelt utføres reaksjonen av en forbindelse med den generelle formel (I) og konsentrert svovelsyre ved en temperatur under romtemperatur, fortrinnsvis under 15° C og mer foretrukket fra 5° C til 10° C.

Generelt utføres behandling med konsentrert svovelsyre direkte ved anvendelse av produktet eller en løsning derav i et inert løsningsmiddel. I henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen løses en forbindelse med den generelle formel (I) i et inert løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid eller kloroform for å utføre avbeskyttelsen av den beskyttende gruppen med svovelsyre.

Løsningen av nevnte forbindelse tilsettes vanligvis langsomt over svovelsyren som opprettholder en reaksjonstemperaturen under romtemperatur, fortrinnsvis under 15° C og mer foretrukket fra 5° C til 10° C.

Generelt blir tilsetning av forbindelsen med den generelle formel (I) over avkjølt svovelsyre utført over en tidsperiode fra 30 minutter til 3 timer. Generelt holdes temperaturen på reaksjonsblandingen fra 5° C til 10° C under hele prosessen.

Avbeskyttelsesreaksjonen er meget rask og således holdes temperaturen på reaksjonsblandingen generelt ved temperaturen nevnt ovenfor fra 5 minutter til 2 timer, fortrinnsvis fra 15 minutter til 1 time.

Det oppnådde produkt, forbindelsen med formel (II), kan isoleres i henhold til vanlige metoder kjent av fagmannen på området, for eksempel, ved behandling av reaksjonsblandingen med en blanding av vann og et løsningsmiddel, så som isopropylacetat. Generelt oppnås forbindelsen med formel (II) rent med et utbytte nær

90%. Det oppnådde produkt kan anvendes uten ytterligere rensning i neste trinn i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av Valsartan.

Hydrogeneringsreaksjon

[0012] Det andre trinn av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter åpningen av oksazolidinonringen i forbindelse med formel (II) ved behandling med hydrogen i nærvær av en katalysator og en organisk base. Katalytisk hydrogenering er en velkjent reaksjon for fagmannen området hvor hydrogengass og en katalysator anvendes.

Avhengig av den anvendte katalysatoren kan hydrogen anvendes ved lavt trykk, fra 1 til 4 bar og ved relativt lav temperaturer, fra 0° C til 100° C eller ved høyt trykk, fra 100 og 400 bar og høyere temperaturer, fra 25° C til 300° C. I henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendes generelt hydrogen ved lavt trykk, fortrinnsvis fra 1 til 4 bar og mer foretrukket fra 2 og 3 bar. I lav-trykk katalytiske hydrogeneringer anvendes generelt en katalysator basert på edelmetaller, f.eks. basert på palladium, rhodium eller ruthenium. Hydrogeneringsreaksjoner over platina utføres ofte ved anvendelse av et platina fint pulver oppnådd gjennom reduksjon av en platinaforbindelse for eksempel platinaoksid. Alternativt anvendes palladium-, rhodium- og rutheniumkatalysatorer i form av et metallavsetning over en inert support som karbon, alumina, bariumsulfat, kalsiumkarbonat eller strontiumkarbonat. Katalysatorene over er heterogene katalysatorer, blant dem: Pt/C, Rh/C, Pd/C, Ru/C, Pd/BaSO₄ og Rh/alumina. Homogene katalysatorer kan også anvendes, f.eks. PdCl₂(PPh₃)₂, o PtCl₂(PPh₃)₂.

Katalysatoren anvendt i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis valgt fra gruppen dannet som heterogene katalysatorer, fortrinnsvis Pd/C og mer foretrukket 10% Pd/C. Hydrogeneringsreaksjonen utføres i nærvær av en organisk base. Blant egnede organiske baser er de oppløselig i et organisk løsningsmiddel foretrukket, f.eks. diisopropylamin, dibutylamin, trietylamin, dicykloheksylamin og piperidin. Fortrinnsvis anvendes dicykloheksylamin.

Forbindelsen med formel (II) er et fast stoff og for å utføre hydrogeneringsreaksjonen oppløses den generelt i et løsningsmiddel som toluen, isopropanol, metanol, etanol, tetrahydrofuran eller blandinger derav.

Hydrogeneringsreaksjonen utføres generelt under omrøring og temperaturen på reaksjonen er fra 20° C til 80° C, fortrinnsvis fra 50° C til 70° C, mer foretrukket fra 60° C til 65° C. Hydrogeneringsreaksjonen kan utføres i en konvensjonell stålhydrogenator egnet for et trykk fra 1 til 4 bar. Utviklingen av reaksjonen overvåkes ved HPLC. Generelt betraktes reaksjonen som fullført når gjenværende forbindelse med formel (II) i reaksjonsblandingen er mindre enn 1%. Generelt fullføres reaksjonen fra 4 til 6 timer etter initieringen.

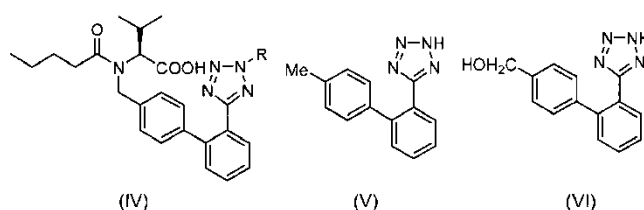
Valsartan kan isoleres fra reaksjonsblandingen ved en konvensjonell behandling, for

eksempel som beskrevet i Eksempel 5 i patentsøknad EP-A-1533305.

Gjennom fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppnås Valsartan generelt som et hvitt, fast stoff med utbytte høyere enn 90%, med en egnet renhet for dens anvendelse som aktiv bestanddel i farmasøytiske formuleringer. Fra forbindelsen med den generelle formel (I) er det totale utbytte fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen vanligvis mer enn 80%.

Valsartan oppnådd gjennom fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan omdannes i hvilket som helst av de farmasøytisk egnede salter derav, som beskrevet i patentsøknad WO-A-92/06253. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har en påvisbar redusert dannelse av urenheter når sammenlignet med en fremgangsmåte analog med den beskrevet i Eksempel 5 i patentsøknad EP-A-1533305, hvor forbindelsen med den generelle formel (I) hydrogeneres direkte for å oppnå Valsartan.

For eksempel, når direkte hydrogenering av forbindelsen med den generelle formel (I) hvor R er cumyl blir utført ved de samme betingelser som i det andre trinn av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, er de følgende ytterligere urenheter identifisert, i tillegg til isopropylbenzen som oppstår fra cumyl beskyttelsesgruppen:



[0013] Prosentdelene av de ulike komponenter av reaksjonsblandingen bestemt ved HPLC ved forskjellige reaksjonstider er vist i Tabell I:

Tabell I

Forbindelse	1,5 h	6,5 h	11,5 h	15,5 h	18,5 h
(I) hvor R=cumyl	48,62%	18,72%	13,97%	8,29%	2,95%
Valsartan	15,07%	35,30%	41,02%	54,58%	71,41%
(II)	25,78%	28,66%	26,69%	17,97%	6,33%
(IV) hvor R=cumyl	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%
Isopropylbenzen	2,21%	3,41%	4,57%	4,97%	4,97%

[0014] Som vist reagerer forbindelser med den generelle formel (I) hvor R er cumyl langsomt og innholdet av urenheter øker med tiden.

Det observeres også at hydrogeneringsbetingelser anvendt i denne reaksjonen, som er det andre trinnet av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, fører til fremstilling av Valsartan hvilket gav ca. 70%. Denne verdien er vesentlig høyere enn den oppnådd gjennom hydrogeneringsomsetning i Eksempel 5 i patentsøknad EP-A-1533305, som er 53%. Når Valsartan fremstilles gjennom hydrogenering av forbindelsen med formel (II) i henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er innholdet av urenheter vesentlig lavere og med et økt utbyttet av nevnte aktive bestanddel.

[0015] Tabell II viser prosentdelene av de ulike komponenter av reaksjonsblandingen når reaksjon er fullstendig etter en hydrogenering som beskrevet i Eksempel 2:

Tabell II

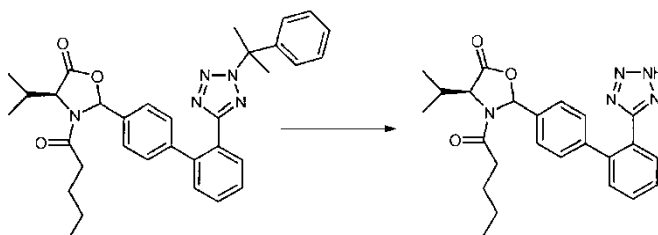
Forbindelse	Innhold
(II)	0,09%
Valsartan	95,6%
(V)	2,22%
(VI)	0,55%

[0016] I dette tilfellet detekteres ikke isopropylbenzen fordi cumylgruppen blir fjernet i det første trinn av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen ved behandling med svovelsyre. Det kan bemerkes at utgangsforbindelsen, forbindelse med formel (II), forsvant hovedsakelig etter 4-5 timer hydrogenering og at urenhetsinnholdet er svært lavt og klart lavere enn oppnådd i en direkte hydrogenering som vist i Tabell I. Derfor er fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen en ny fremgangsmåte for fremstilling av Valsartan som tillater fremstillingen derav fra forbindelsen med den generelle formel (I) med en forbedret utbytte og med en egnet renhet som skal anvendes som aktiv bestanddel i farmasøytiske preparater. De følgende eksempler er gitt ved illustrasjon og er ikke tilsiktet å være begrensende ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksempler

Eksempel 1.- Fremstilling av Forbindelse med formel (II)

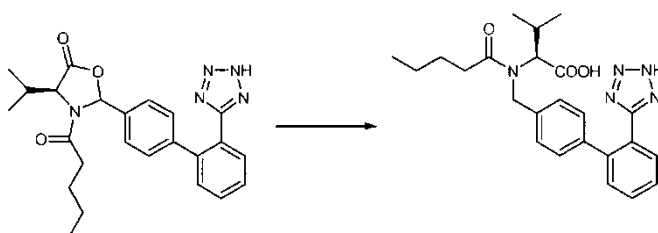
[0017]



[0018] 100 ml (0,18 mol) konsentrert svovelsyre ble plassert i en 500 ml kolbe med magnetisk omrøring og et termometer og temperaturen ble satt fra 0° C til 10° C med et ytre vann-is bad. Når nevnte temperatur ble oppnådd ble tilsetning av 100 g (0,18 mol) av forbindelsen med den generelle formel (I) hvor R er cumyl, f.eks. fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i "Utgangsforbindelse" her, løst i 167 ml metylenklorid, startet via en tilsetningstrakt, under opprettholdelse av temperaturen på fra 5° C til 10° C. Når tilsetningen ble avsluttet ble temperaturen på reaksjonsblandingen holdt på fra 5° C og 10° C inntil reaksjonen var fullført. Reaksjonsblandingen ble intens rød. Deretter ble reaksjonsblandingen hellet over en blanding av 425 ml isopropylacetat og 1000 ml vann gjennom en tilsetningstrakt, under opprettholdelse av temperaturen på fra 5° C til 10° C. Så ble blandingen hellet over i en skilletrakt og fasene separert. Den nederste vandige fase, ikke inneholdende produkt, ble vasket med 112 ml isopropylacetat. De oppnådde organiske faser ble kombinert, tørket og vakuum-konsentrert. 112 ml isopropylacetat ble satt til det gulaktige faste stoffet oppnådd og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Så ble blandingen avkjølt til en temperatur på mellom -5° C og 0° C og omrørt ved nevnte temperatur i 2 timer. Blandingens ble filtrert og det gjenvundne faste stoffet ble vasket med 80 ml kald isopropylacetat. 84 g vått produkt ble oppnådd og tørket under vakuum i en ovn ved 40° C. Til slutt ble 68,68 g ren forbindelse med formel (II) oppnådd, og gir således 87% utbytte.

Eksmepel 2.- Fremstilling av Valsartan fra forbindelse med formel (II)

[0019]



[0020] 24,3 g 10% Pd/C og 325 ml vann ble plassert i en 1 liter stålhydrogenator. Så ble 50 g (0,12 mol) av forbindelse med formel (II) oppnådd i Eksempel 1 tilsatt oppløst i en blanding av 250 ml isopropanol, 100 ml toluen og 41,4 ml (0,23 mol) dicykloheksylamin. Blandingen ble omrørt ved 400 rpm og nitrogen ble tilsatt for å oppnå en inert atmosfære. Systemet ble kontrollert for lekkasjer og 3 bar hydrogentrykk ble tilsatt, omrøring ble øket til 1000 rpm og oppvarming til 65° C av det resirkulerende vannet ble startet. Progresjonen av hydrogeneringen ble overvåket ved HPLC og reaksjonen betraktet som fullført 5 timer senere når mindre enn 1% av utgangsproduktet fortsatt var uomsatt.

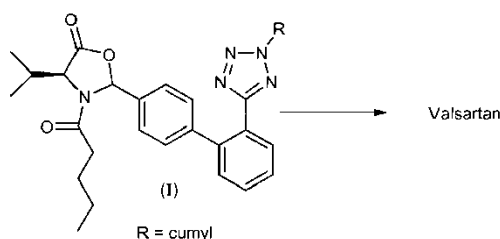
Blandingen ble ekstrahert fra hydrogenatorvaskesystemet med 80 ml isopropanol. pH ble justert til 12 ved tilsetning av ca. 22 ml 30% løsning av natriumhydroksid. Så ble blandingen filtrert med et filteringsstilsetningsmiddel, f.eks. Hyflo og vasket med 200 ml med en blanding av isopropanol/vann/toluen 3:4:1 volum/volum. Fasene ble dekantert og den vandige fasen ble vasket med 150 ml toluen.

350 ml isopropylacetat ble satt til den alkaliske vandig fasen og pH ble justert til 2 ved tilsetning av ca. 19 ml konsentrert saltsyre. Fasene ble dekantert og den vandige fasen ble ekstrahert igjen med 350 ml isopropylacetat. De organiske fasene ble kombinert og vakuum-konsentrert. Det resulterende materialet ble vasket med 200 ml isopropylacetat og igjen konsentrert. 350 ml isopropylacetat ble satt til det oppnådde hvite, faste stoffet og fuktigheten i blandingen ble bestemt for å sjekke at denne ikke oversteg 1%.

Blandingen ble oppvarmet ved 40° C inntil oppløsning. Så ble blandingen avkjølt ved romtemperatur i 30 minutter og et hvitt, fast stoff ble utfelt. 350 ml heksan ble satt til det utfelte stoffet og dette ble avkjølt fra 0° C til 5° C i 1 time for fullstendig utfelling. Det oppnådde faste stoffet ble filtrert og vasket med 70 ml av en kald blanding av isopropylacetat/heptan 1:1 volum/volum. Det våte faste stoffet ble tørket i en ovn ved 40° C under vakuum og til slutt ble 46,65 g ren Valsartan oppnådd, i et utbytte på 94%.

Sammenligningseksempel 1.- Fremstilling av Valsartan ved direkte hydrogenering ved å starte fra forbindelse med den generelle formel (I) hvor R er cumyl.

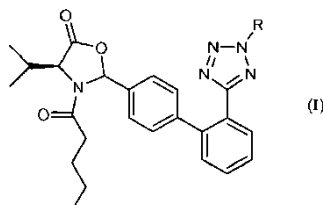
[0021]



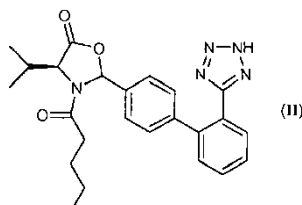
[0022] Ved en lignende prosess som den beskrevet i Eksempel 2, forbindelse med den generelle formel (I) hvor R er cumyl, ble hydrogenert med hydrogen ved anvendelse av Pd/C som katalysator i nærvær av dicykloheksylamin som organisk base. Prøver av reaksjonesmassen ble oppsamlet på ulike tidspunkter: 1,5 timer, 6,5 timer, 11,5 timer, 15,5 timer og 18,5 timer og ble analysert ved HPLC for å bestemme innholdet av de forskjellige forbindelsene. Resultatene er vist i Tabell I i beskrivelsen. Til slutt ble Valsartan isolert i 55% utbytte.

Krav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av Valsartan **karakterisert ved at** den omfatter reaksjonen av en forbindelse med den generelle formel (I):



hvor R er en beskyttelsesgruppe valgt fra gruppen bestående av 1-metyl-1-fenyletyl, trifenylmetyl og *t*-butyl, med konsentrert svovelsyre for å oppnå en forbindelse med formel (II):



videre en katalytisk hydrogenering av forbindelse (II) i nærvær av en organisk base og isoleringen av Valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** R er cumyl.

3. Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst ett av kravene 1-2, **karakterisert ved at** konsentrasjonen av svovelsyre er mer enn 90% vekt/vekt.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, **karakterisert ved at** konsentrasjonen av svovelsyre er mer enn 95% vekt/vekt.

5. Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst ett av kravene 1-4 **karakterisert ved at** reaksjonen av forbindelsen med den generelle formel (I) og konsentrert svovelsyre blir utført ved en temperatur under romtemperatur.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, **karakterisert ved at** temperaturen er under 15° C.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, **karakterisert ved at** temperaturen er fra 5° C til 10° C.

- 8.** Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst ett av kravene 1-7 **karakterisert ved at** hydrogeneringsreaksjonen blir utført ved et trykk på fra 1 til 4 bar.
- 9.** Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst ett av kravene 1-8 **karakterisert ved at** katalysatoren for hydrogeneringsreaksjon er valgt fra gruppen bestående av heterogene katalysatorer.
- 10.** Fremgangsmåte ifølge krav 9, **karakterisert ved at** katalysatoren er Pd/C.
- 11.** Fremgangsmåte ifølge krav 10, **karakterisert ved at** katalysatoren er 10% Pd/C.
- 12.** Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst ett av kravene 1-11, **karakterisert ved at** den organiske basen er dicykloheksylamin.
- 13.** Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst ett av kravene 1-12, **karakterisert ved at** hydrogeneringsreaksjon utføres ved en temperatur på fra 20° C til 80° C.
- 14.** Fremgangsmåte ifølge krav 13, **karakterisert ved at** temperaturen er fra 50° C til 70° C.
- 15.** Fremgangsmåte ifølge krav 14, **karakterisert ved at** temperaturen er fra 60° C til 65° C.