



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-27433

54. TITULO

PROCESO PARA LA FABRICACION DE VALSARTAN.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 257/04 A61K31/41
C07D257/02

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., *Marzo 29-2006*

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 23-04-2005

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.
Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/010543 Fecha 22 de septiembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/026847 A1 Fecha 01 de abril de 2004

6 **TÍTULO (54)** PROCESO PARA LA FABRICACION DE VALSARTAN.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 257/04 *C07D257/02; A61K31/41*

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
REINO UNIDO

(32) Fecha
23 de septiembre de 2002

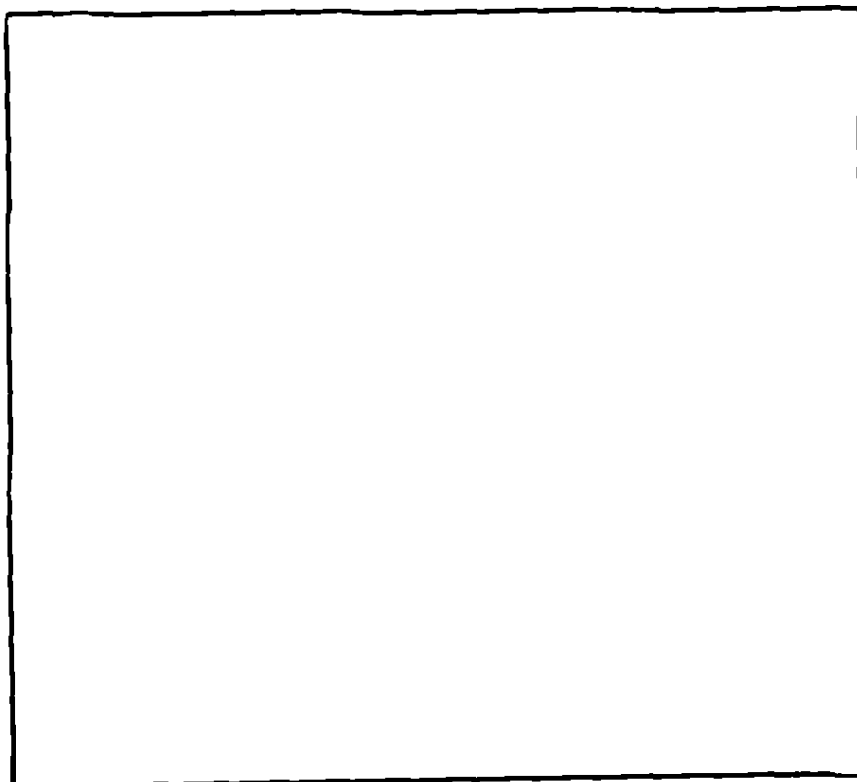
(31) Número de Solicitud
0222056.4

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 19.430

Fecha 14 de marzo 2005

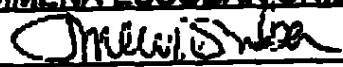
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 ¿ Ilcito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2810/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 106

Radicación : 85827433 00000000

Fecha (IMP) : 2005-03-29 16:10:32

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Devolución: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 19,430
FECHA : MARZO 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	18183450	11/03/2005	3,637,000.00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37883244	14/03/2005	3,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **DENNI-DISCHERT, Donatienne**
(39 rue des Clofs, F-68000 Colmar, Francia);
- 2.) **HIRT, Hans**
(Sonnenweg 23, CH-4153 Reinach, Suiza);
- 3.) **NEVILLE, Dan**
(Frobürgstrasse 25, CH-4052 Basilea, Suiza);
- 4.) **SEDELMEIER, Gottfried**
(Erkenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania);
- 5.) **SCHNYDER, Anita**
(Aussenare Baselstrasse 391, CH-4125 Riehen, Suiza);
- 6.) **DERRIEN, Nadine**
(12 rue du Maréchal Joffre, F-68330 Huningue, Francia);
- 7.) **KAUFMANN, Daniel**
(Im Willacker 21, CH-4106 Therwil, Suiza).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada "**PROCESO PARA
LA FABRICACION DE VALSARTAN**".

Clase: C07D 257/04

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Folios 5 al 7
Extracto
Ls

RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso para la
5 fabricación de Valsartan, un bloqueador del receptor de angiotensina
(ARB; también denominado antagonista del receptor de angiotensina
II ó antagonista del receptor AT₁), y sales del mismo, a
intermediarios novedosos, y a los pasos del proceso.

10

15

20

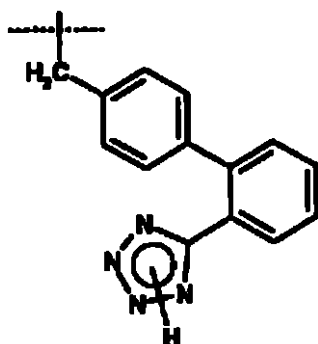
25

PROCESO PARA LA FABRICACION DE VALSARTAN

La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB; también denominado antagonista del receptor de angiotensina II o antagonista del receptor AT₁) y sales del mismo, a intermediarios novedosos, y a los pasos del proceso. Los bloqueadores del receptor de angiotensina, por ejemplo, se pueden utilizar para el tratamiento de hipertensión y enfermedades y condiciones relacionadas;

La clase de bloqueadores del receptor de angiotensina comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan (ver la Patente Europea Número EP 443983), losartan (ver la Patente Europea Número EP253310), candesartan (ver la No. 459136), eprosartan (ver la Patente Europea Número EP 403159), irbesartan (ver la Patente Europea Número EP454511), olmesartan (ver la Patente Europea Número EP 503785), y tasosartan (ver la Patente Europea Número EP539086), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Todos estos bloqueadores del receptor de angiotensina comprenden al siguiente elemento estructural común:



5

La formación del anillo de tetrazol es un paso crítico en la fabricación de estos compuestos. Los métodos para la fabricación de bloqueadores del receptor de angiotensina que tienen esta característica estructural incluyen la formación del anillo de tetrazol empezando a partir de derivados de ciano correspondientes que reaccionen con HN₃ o una sal de metal alcalino adecuada del mismo, tal como azida de sodio, o con una azida de organoestaño, tal como azida de tributilestaño, o con una azida de sililo. El uso de azidas para la formación del sistema de anillo de tetrazol requiere de un sistema sofisticado para ejecutar la reacción de una manera segura durante un proceso de producción escalado hacia arriba. De conformidad con lo anterior, un objetivo es desarrollar variantes del proceso alternativas que excluyan el uso de azidas en los últimos pasos de la producción de los bloqueadores del receptor de angiotensina correspondientes.

20

El objetivo de la presente invención es proporcionar una síntesis de compuestos de la fórmula (I) que (1) no requiera de un paso del proceso en donde se utilice una azida, (2) dé como resultado altos rendimientos, (3) minimice la contaminación del

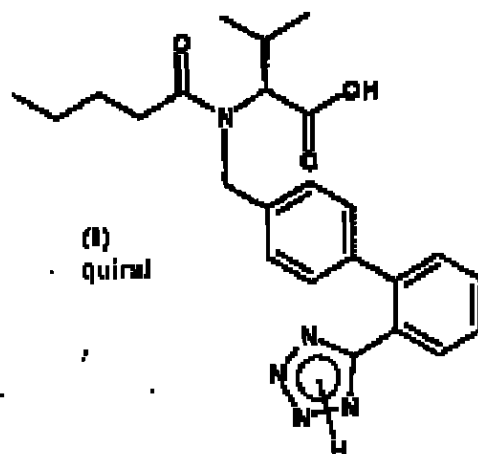
25

A
B

medio ambiente, por ejemplo evitando esencialmente los compuestos de organoestaño, (4) sea económicamente atractiva por la utilización de menos pasos de reacción en la secuencia de reacción para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I), (5) proporcione productos objetivos enantioméricamente puros, y productos de una alta cristallizabilidad. Además, debido a que el sistema de anillo de tetrazol se forma en una etapa temprana de la secuencia de reacción, (6) el riesgo de contaminación del producto final (y de los intermediarios posteriores) con cantidades traza de componentes de estaño es mucho más bajo. Normalmente, el anillo de tetrazol se forma mediante la reacción de un derivado de ciano correspondiente con un compuesto de organoestaño, tal como azida de tributilestaño. Por razones ecológicas, el metal pesado de estaño y en especial los compuestos de organoestaño, se deben manejar con un cuidado especial. Adicionalmente, (7) otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso que se pueda llevar a cabo a una mayor escala, y por lo tanto, que se pueda utilizar para un proceso de producción correspondiente, y para evitar, por ejemplo, la racemización, y por consiguiente, la separación de cualesquiera enantiómeros.

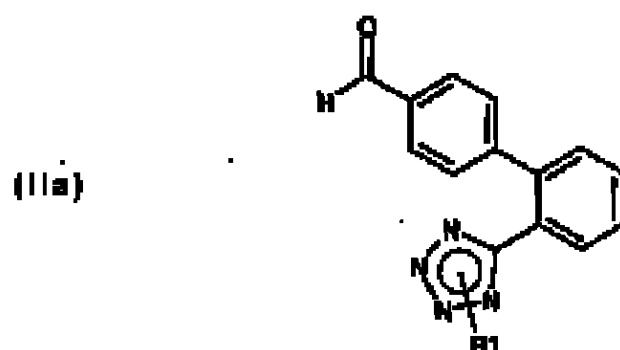
De una manera sorprendente, se ha encontrado que el proceso de acuerdo con la presente invención satisface los objetivos anteriores.

La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación del compuesto de la fórmula (I):

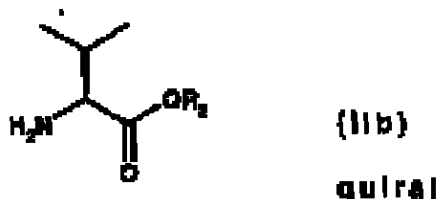


o una sal del mismo, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):

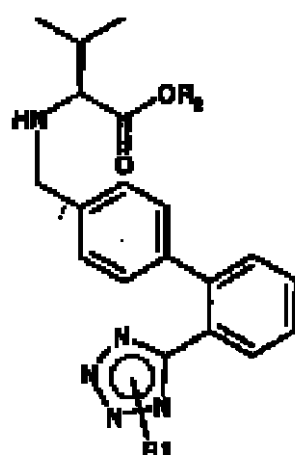


o una sal del mismo, en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo las condiciones de una aminación reductiva; y

(b) acilar un compuesto resultante de la fórmula (IIc):



(IIc)

quiral

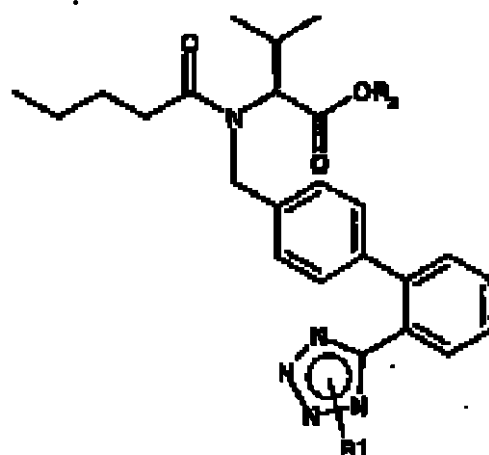
o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (II d):



(II d)

en donde R_2 es un grupo activador; y

(c) si R_1 y/o R_2 son diferentes de hidrógeno, remover los grupos protectores en un compuesto resultante de la fórmula (II e):



(II e)

quiral

a una sal del mismo; y

(d) aislar un compuesto resultante de la fórmula (I) o una sal del mismo; y si se desea, convertir un ácido libre resultante de la fórmula (I) en una sal del mismo, o convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula (I) en el ácido libre de la fórmula (I), o convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula (I) en una sal diferente.

Las reacciones descritas anteriormente, y más adelante en las variantes se llevan a cabo, por ejemplo, en ausencia de, o por costumbre en la presencia de, un solvente o diluyente adecuado, o una mezcla de los mismos, llevándose a cabo la reacción, según se requiera, con enfriamiento, a temperatura ambiente, o con calentamiento, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción, de preferencia de aproximadamente -10°C a aproximadamente $+200^{\circ}\text{C}$, y si es necesario, en un recipiente cerrado, bajo presión, en una atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras.

Los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IIe), en donde cualquiera o ambos de R_1 y R_2 son hidrógeno, pueden formar sales con bases, debido a que tanto el anillo de tetrazol no protegido como el grupo carboxilo no protegido tienen propiedades ácidas, mientras que los compuestos de las fórmulas (IIb) y (IIc) también pueden formar sales con ácidos.

Un grupo de protección de tetrazol correspondiente (R_1) se selecciona a partir de aquéllos conocidos en la técnica. En

especial, R_1 se selecciona a partir del grupo que consiste en teralquilo de 4 a 7 átomos de carbono, tal como terbutilo; alquilo de 1 a 2 átomos de carbono que está mono-, di-, ó tri-sustituido por fenilo, tal como bencilo o benzhidrido, o tritilo, en donde el anillo de anilo está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo 2 ó 3, residuos, por ejemplo los seleccionados a partir del grupo que consiste en teralquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y trifluorometilo (CF_3); picolinilo; piperonilo; cumilo; alilo; cinamilo; fluorenilo; alilo tal como trialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sililo, por ejemplo trimetilsililo, trietilsililo, ó terbutildimetilsililo, ó dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilsililo, por ejemplo dimetilfenilsililo; alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo, en donde el anillo de fenilo está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo 2 ó 3 residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF_3 ; alcanoilo de 2 a 8 átomos de carbono tal como acetilo o valerilo; y carboxilo esterificado tal como alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, por ejemplo metoxi-, etoxi-, ó terbutiloxi-carbonilo; y alilóxicarbonilo. Los ejemplos de los grupos protectores preferidos que se pueden mencionar son terbutilo, bencilo, p-metoxibencilo, 2-fenil-2-propilo, difenilmetilo, di(p-metoxifenil)metilo, tritilo, (p-

metoxifenil)difenilmetilo, difenil(4-piridil) metilo, benciloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, metiltiomatilo, 2-tetrahidropirranilo, alilo, trimetilelilo, y trietilelilo.

Un grupo protector de carboxilo correspondiente (R_2) se selecciona a partir de aquéllos conocidos en la materia. En especial, R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, ó un teralquilo de 4 a 7 átomos de carbono, en especial terbutilo; alquilo de 1 a 2 átomos de carbono que está mono-, di-, ó tri-sustituido por fenilo, tal como bencilo o benzhidrido, en donde el anillo de fenilo está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo 2 ó 3 residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoloxilo de 2 a 6 átomos de carbono, halógeno, nitró, ciano, y CF_3 ; picolinilo; piperonilo; alilo; cinamilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirranilo; metoxietoxi-metilo, y benciloximetilo. Un ejemplo preferido de los grupos protectores que se puede mencionar es bencilo.

El grupo activador R_3 es, por ejemplo, un grupo activador que se esté utilizando en el campo de los péptidos, tal como halógeno, tal como cloro, flúor, o bromo; tioalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como tiometilo, tioetilo, ó tioterbutilo; tiopiridilo, tal como 2-tiopiridilo; imidazolilo, tal como 1-imidazolilo; benzotiazoliloxilo, tal como benzotiazolil-2-oxilo; benzotriazol-oxilo, tal como benzotriazolil-1-oxilo; alcanoloxilo de 2 a 6 átomos de

carbono, tal como butiloloxilo ó pivaloloxilo; ó 2,5-dioxo-pirrolidinil-1-oxilo.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, tienen los siguientes significados, a menos que se definan de otra manera:

Alquilo de 1 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, o un residuo correspondiente de pentilo, hexilo, o heptilo. Se prefiere alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo, etilo, o butilo terciario.

Alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propiloxilo normal, isopropiloxilo, butiloxilo normal, isobutiloxilo, butiloxilo secundario, butiloxilo terciario, o un residuo correspondiente de pentiloxilo, hexiloxilo, ó heptiloxilo. Se prefiere alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere en especial metoxilo, etoxilo, y butoxilo terciario.

Alcanolilo de 2 a 8 átomos de carbono en alcanoliloxilo de 2 a 8 átomos de carbono es en particular acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ó pivalolilo. Se prefiere alcanolilo de 2 a 5 átomos de carbono. Se prefiere en especial acetilo o pivalolilo.

Halógeno es en particular cloro, flúor, ó bromo, y en un sentido más amplio incluye yodo. Se prefiere cloro.

Paso (a):

En el Paso de Reacción (a), la aminación reductiva se

16
6

lleva a cabo en la presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado es un borohidruro, que también puede estar en una forma complejada, o hidrógeno o un donador de hidrógeno, ambos en la presencia de un catalizador de hidrogenación. Además, un agente reductor es una selenida adecuada o un silano.

Un borohidruro adecuado o un borohidruro complejado es, por ejemplo, un borohidruro de metal alcalino, tal como borohidruro de sodio o borohidruro de litio; un borohidruro de metal alcalinotérreo, tal como borohidruro de calcio; un cianoborohidruro de metal alcalino, tal como cianoborohidruro de sodio o cianoborohidruro de litio, un tri(alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono)borohidruro de metal alcalino, tal como trimetoxi-etoxi-borohidruro de sodio; un (ciano)borohidruro de tetra-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amonio, tal como borohidruro de tetrabutilamonio o cianoborohidruro de tetrabutilamonio.

Un catalizador adecuado para la aminación reductiva con hidrógeno o un donador de hidrógeno es, por ejemplo, níquel, tal como níquel de Raney, y metales nobles o sus derivados, por ejemplo óxidos, tales como óxido de paladio, platino, o platino, que se pueden aplicar, si se desea, a materiales de soporte, por ejemplo a carbono o carbonato de calcio, por ejemplo platino sobre carbono. La hidrogenación con hidrógeno o un donador de hidrógeno se puede llevar a cabo de preferencia a presiones entre 1 y aproximadamente 100 atmósferas, y a temperatura ambiente entre aproximadamente -60°C y aproximadamente 200°C, en particular entre la temperatura

ambiente y aproximadamente 100°C.

Un donador de hidrógeno preferido es, por ejemplo, un sistema que comprende 2-propanol, y si se desea, una base, o más preferiblemente ácido fórmico o una sal del mismo, por ejemplo una sal de metal alcalino o de tri-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amonio del mismo, por ejemplo la sal de sodio o de potasio del mismo, si se desea, en la presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina. Otros donadores de hidrógeno comprenden otros alcoholes tales como etanol, 2-metoxietanol, alcohol bencílico, benzhidrol, pentan-2-ol, 1,2-etanodiol, 2,3-butanodiol, ó ciclohexanodiol, hidrazina, ciclohexeno, ciclohexadieno, indano, tetralina, indolina, tetrahydroquinolina, hidroquinona, ácido hipofosfínico o una sal adecuada del mismo, tal como su sal de sodio, tetrahydroborato de sodio, azúcares, ácido ascórbico, limoneno, ó silanos. El donador de hidrógeno también se puede utilizar como solvente, en especial 2-propanol o ácido fórmico.

Una selenida adecuada es, por ejemplo, selenofenol que está insustituido o sustituido. Los sustituyentes adecuados comprenden, por ejemplo, 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir de, por ejemplo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, nitró, ciano, hidroxilo, alcanóilo de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoloxilo de 1 a 12 átomos de carbono, y carboxilo. Se prefieren los silanos que sean completamente solubles en el medio de reacción, y que más aún, puedan producir subproductos orgánicos

solubles. Se prefieren en especial los trialquilo de 1 a 7 átomos de carbono-silanos, especialmente trietilsilano y tri-isopropil-silano. Se prefieren las selenidas comercialmente disponibles.

Un silano adecuado es, por ejemplo, silano que está
5 trisustituido por un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y acilo de 2 a 30 átomos de carbono, en especial acilo de 1 a 8 átomos de carbono. Se prefieren los silanos comercialmente disponibles.

10 La aminación reductiva de preferencia se lleva a cabo bajo condiciones ácidas, neutras, o de preferencia bajo condiciones básicas. Una base adecuada comprende, por ejemplo, un hidróxido o carbonato de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o carbonato de potasio. Además, se puede utilizar una
15 base de amina, por ejemplo trialquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amina, tal como trietilamina, tri-N-propilamina, tributilamina, ó etil-di-isopropilamina, una piperidina, tal como N-metilpiperidina, o una morfolina, tal como N-metil-morfolina. Las bases preferidas incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato ácido de sodio,
20 carbonato de sodio, carbonato ácido de potasio, y carbonato de potasio. Se prefieren en especial hidróxido de sodio, carbonato de sodio, o tri-n-propilamina.

La aminación reducida se lleva a cabo en un solvente inerte adecuado, o en una mezcla de solventes, incluyendo agua. Los
25 solventes inertes convencionalmente no reaccionan con los

materiales de partida correspondientes de las fórmulas (IIa) y (IIb). Si se utiliza un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio o borohidruro de litio; un borohidruro de metal alcalinotérreo tal como borohidruro de calcio; un cianoborohidruro de metal alcalino, tal como cianoborohidruro de sodio o cianoborohidruro de litio, como el agente reductor, por ejemplo, se prefiere un solvente polar, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol ó 2-metoxietanol, o glicina. Si se utiliza un tri-(alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono)-borohidruro de metal alcalino, tal como trimetoxi-etoxi-borohidruro de sodio; un (ciano)borohidruro de tetra-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amonio, tal como borohidruro de tetrabutilamonio o cianoborohidruro de tetrabutilamonio, como el agente reductor, por ejemplo, se prefieren los hidrocarburos, tales como tolueno, los ésteres tales como acetato de etilo ó acetato de isopropilo, los éteres tales como tetrahidrofurano o terbutilmetiléter. Si se utiliza hidrógeno o un donador de hidrógeno como el sistema reductor, cada uno en la presencia de un catalizador de hidrogenación, se prefiere un solvente polar. La aminación reductiva también se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una mezcla de un solvente orgánico con agua, tanto mono- como bi-fásica. En un sistema bifásico, se puede agregar un catalizador de transferencia de fases, tal como haluro de tetrabutilamonio, por ejemplo bromuro, o haluro de benciltrimetilamonio, por ejemplo cloruro.

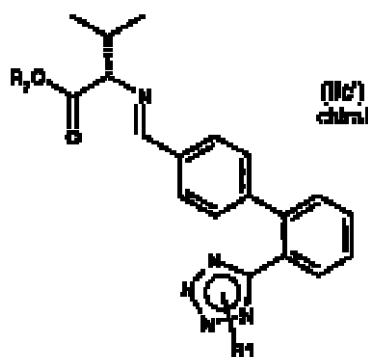
Si R_1 y R_2 representan ambos un grupo protector, y si el compuesto de la fórmula (IIb) es una base libre, no se requiere la

presencia de una base. Sin embargo, si R_1 es hidrógeno y R_2 es un grupo protector, se puede agregar no más de un equivalente molar de una base. Con el objeto de evitar la racemización, la reacción de preferencia se lleva a cabo utilizando menos que una cantidad equimolar de una base. Si R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno, no se observa racemización, inclusive cuando la reacción se lleve a cabo con igual o más de un equivalente de base bajo condiciones ligeras, de preferencia a temperaturas de entre -10°C y 20°C :

De la misma manera, la presente invención se refiere a los compuestos novedosos de la fórmula (IIa) que se pueden utilizar como intermediarios para la fabricación del compuesto de la fórmula (I).

De la misma manera, la presente invención se refiere a los compuestos novedosos de la fórmula (IIb), que se pueden utilizar como intermediarios para la fabricación del compuesto de la fórmula (I).

La reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) con un compuesto de la fórmula (IIb) da como resultado una imina intermediariamente formada (base de Schiff) de la fórmula (IIc'):



(IIc') quiral

25 aislar, o (

condiciones de reacción, se puede la reducción sin aislamiento.

La aminación reductiva es una reacción de dos pasos, la formación de una imina mediante la remoción de agua, seguida por el paso de reducción. La remoción es una reacción en equilibrio, que se puede dirigir hasta la formación de una imina eliminando continuamente el agua, por ejemplo mediante remoción azeotrópica. Además, se puede utilizar un eliminador de agua para remover o inactivar el agua libre, lo cual se puede efectuar mediante un proceso físico, tal como absorción o adsorción, o mediante una reacción química. Un eliminador de agua incluye, sin limitación, anhídridos de ácidos orgánicos, aluminosilicatos tales como tamices moleculares, otras zeolitas, gel de sílice finamente dividido, alúmina finamente dividida, anhídridos de ácidos inorgánicos tales como anhídrido fosfórico (P_2O_5), sulfatos inorgánicos tales como sulfato de calcio, sulfato de sodio, y sulfato de magnesio, y otras sales inorgánicas tales como cloruro de calcio.

Si el Paso (a) se lleva a cabo fabricando primero y aislando un compuesto de la fórmula (IIC'), se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa) con un compuesto de la fórmula (IIb), tal vez en la presencia de una base, si R_1 y/o R_2 son hidrógeno. Luego los compuestos de la fórmula (IIC') se pueden convertir en los compuestos correspondientes de la fórmula (IIC) mediante la reducción de los compuestos de la fórmula (IIC') con un agente reductor correspondiente, como se mencionó anteriormente:

La imina intermediaria de la fórmula (IIC'), por ejemplo, se puede aislar mediante la remoción del solvente, por ejemplo

24
21

mediante destilación, en especial mediante remoción azeotrópica de agua.

En una variante preferida, la aminación reductiva se lleva a cabo sin el aislamiento de un compuesto de la fórmula (IIc').

La aminación reductiva más preferiblemente se lleva a cabo sin remover el agua libre, en especial, si R_1 y R_2 son hidrógeno, y con una base tal como hidróxido de sodio, un solvente tal como metanol, y un reactivo reductor tal como borohidruro de sodio.

En vista del elemento estructural de imina, los compuestos de la fórmula (IIc') comprenden tanto al isómero E correspondiente como al isómero Z correspondiente de los mismos. Se prefiere el isómero E.

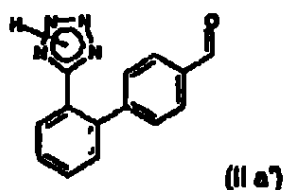
De la misma manera, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (IIc), en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, y en donde R_2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo. Los compuestos correspondientes se pueden utilizar como intermediarios para la fabricación del compuesto de la fórmula (I). Se prefieren los compuestos de la fórmula (IIc'), en donde cuando menos uno de R_1 y R_2 representa hidrógeno, o tanto R_1 como R_2 representan hidrógeno.

Los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb) son parcialmente conocidos, y se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por sí mismos.

Otra modalidad de la presente invención es un proceso

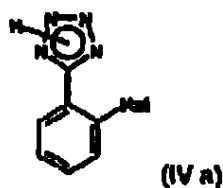
15
12

para la fabricación del compuesto de la fórmula:

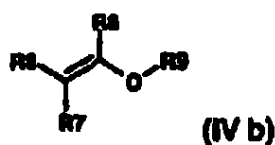


o una sal del mismo, el cual comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

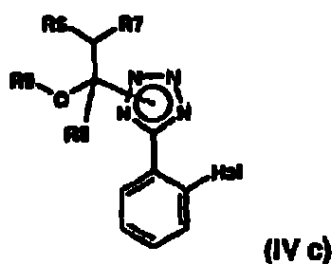


o una sal del mismo, en donde Hal es halógeno, con un compuesto de la fórmula:

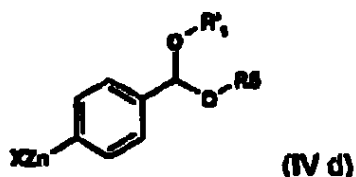


en donde R_6 , R_7 , y R_8 , independientemente unos de otros, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, y R_9 representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó R_7 y R_8 forman juntos alquileno de 2 a 5 átomos de carbono, tal como etileno, propileno, butileno, ó R_6 y R_8 forman juntos alquileno de 3 a 6 átomos de carbono, en la presencia de un ácido: y

(ii) hacer reaccionar un compuesto resultante de la fórmula:

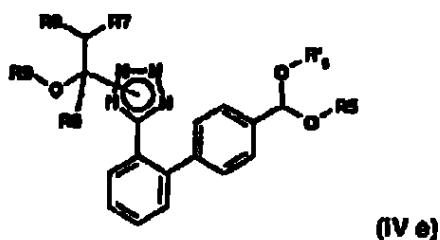


5 con un compuesto de la fórmula:



10 en donde X representa halógeno, tal como yodo, bromo o cloro, y R₅ y R'₅, independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, o forman juntos alquileno de 2 a 4 átomos de carbono, tal como etileno, propileno, butileno, ó 1,2-dimetiletileno ó 2,2-dimetilpropileno, en la presencia de un
15 catalizador de metal de transición; y

(iii) remover en secuencia o en un solo paso los grupos protectores de un compuesto resultante de la fórmula:



mediante tratamiento con un ácido, de preferencia en la presencia de agua,

25 (iv) un compuesto resultante de la fórmula (II a') o una

sal del mismo.

Los Pasos (i) - (iv) de las reacciones anteriormente descritas en las variantes, se llevan a cabo, por ejemplo, en ausencia de, o por costumbre en la presencia de, un solvente o diluyente adecuado, o una mezcla de los mismos, realizándose la reacción, según se requiera, con enfriamiento, a temperatura ambiente, o con calentamiento, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción, de preferencia de aproximadamente -10°C a aproximadamente $+200^{\circ}\text{C}$, y, si es necesario, en un recipiente cerrado, bajo presión, en una atmósfera de gas inerte, y/o bajo condiciones anhidras.

El Paso (i) se lleva a cabo, por ejemplo, en la presencia de 0.0001 a 0.1 equivalentes, de preferencia de 0.001 a 0.04 equivalentes de un ácido de Bronstedt, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido para-toluen-sulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido O,O'-dibenzoiltartárico, y similares.

La reacción se lleva a cabo en un solvente que sea suficientemente estable bajo condiciones ácidas anhidras, por ejemplo en acetato de etilo, acetato de isopropilo, un solvente aromático, tal como tolueno o xileno, o un solvente etéreo, tal como terbutilmetiléter, tetrahydrofurano, butiléter, ó 1,2-dimetoxietano, o un nitrilo, tal como acetonitrilo. Un solvente preferido es tolueno.

28
B

La temperatura de reacción es entre 15°C y el punto de ebullición del medio de reacción, de preferencia entre 30°C y 60°C.

El Paso (ii) se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando un catalizador de metal de transición convencional, por ejemplo, un catalizador de platino o de paladio convencionalmente utilizado correspondiente, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II).

El Paso (iii) se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la disolución de un compuesto resultante de la fórmula (IV e) en agua o en una mezcla de agua y un solvente orgánico apropiado; y mediante el tratamiento subsecuente con un ácido a temperatura elevada. La cristalización del producto se lleva a cabo mediante destilación de todo o parte del solvente orgánico, la adición de agua, el enfriamiento de la mezcla, o una combinación de estas medidas. Los solventes orgánicos apropiados son éteres, tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, butiléter, nitrilos, tales como acetonitrilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de isopropilo, tolueno, xileno, ácido acético, o ácido fórmico. Los solventes preferidos son metanol y etanol. Los ácidos adecuados son ácidos de Bronsted, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido benzoico, ácido acético, ácido fórmico. Los ácidos preferidos son ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. La cantidad de ácido utilizada es entre 0.05 y 6.0 equivalentes con respecto al material de partida, de preferencia entre 0.1 y 1.5 equivalentes.

27
8

El Paso (iv) de aislamiento se lleva a cabo de acuerdo con los métodos de aislamiento convencionales, tales como mediante cristalización del compuesto resultante de la fórmula (II a') a partir de la mezcla de reacción - si se desea o es necesario después del procesamiento, en especial mediante extracción - o mediante cromatografía de la mezcla de reacción.

Los compuestos de la fórmula (IV d) se preparan mediante la reacción de un compuesto de la fórmula:



en donde X es halógeno, por ejemplo bromo, con magnesio bajo condiciones de Grignard, en especial bajo condiciones anhidras, de preferencia en la presencia de un activador, tal como 1,2-dibromoetano, para formar un compuesto de la fórmula:



el cual se trata entonces con $Zn(X)_2$, siendo X halógeno, en especial cloro.

Como se mencionó al principio de la memoria descriptiva, la mayor parte de los antagonistas del receptor de angiotensina II comprenden, como una característica estructural, el anillo de tetrazol. En las secuencias del proceso para la fabricación de estos

25

compuestos, se requiere el uso de un grupo protector para el anillo de tetrazol.

Por ejemplo, se utiliza el grupo trifenilmetilo para proteger al anillo de tetrazol contra los reactivos organometálicos.

5 El grupo trifenilmetilo se disocia posteriormente bajo condiciones ácidas. Se considera que un inconveniente del grupo trifenilmetilo es su alto peso molecular. El grupo protector de 2-fenil-2-propil-tetrazol se utiliza para hacer posible una metalación antes de cualquier conversión adicional. La remoción de este grupo protector
10 requiere de reactivos corrosivos y tóxicos, tales como éterato de trifluoruro de boro, o un paso de desprotección catalizada con metal de transición, los cuales se consideran como una desventaja.

Otra variante es la protección de un anillo de tetrazol contra los reactivos organometálicos mediante la utilización de un
15 grupo 2-metil-2-propilo. Para su remoción, este grupo requiere de condiciones ácidas hostiles, las cuales no son compatibles con los sensibles grupos funcionales del compuesto o producto.

De una manera alternativa, se está utilizando el grupo protector de 2-clanoetil-tetrazol. La baja estabilidad de este grupo
20 protector hacia la mayoría de los reactivos organometálicos, y la formación de subproductos altamente tóxicos durante la desprotección, se consideran como desventajas.

Los anillos de tetrazol también se pueden proteger mediante un grupo (fenilmetil)oximetilo. Sin embargo, un tipo de los
25 dos isómeros formados no es estable hacia los reactivos

21
76

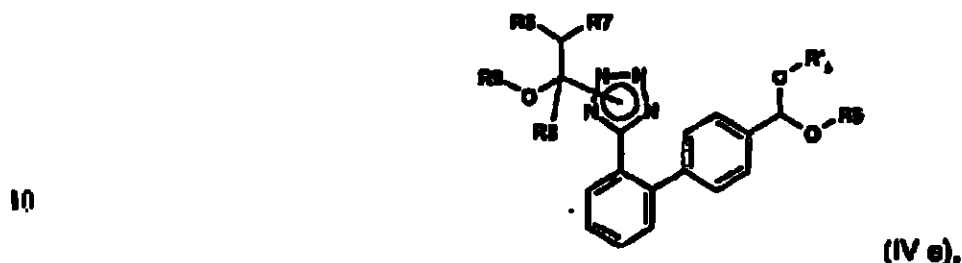
organometálicos, ni siquiera a bajas temperaturas.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una síntesis para el compuesto de la fórmula (II a') o sales del mismo, mediante la utilización de grupos protectores que (1) no tengan los
5 inconvenientes descritos en lo anterior, (2) sean fácilmente introducidos en un alto rendimiento, (3) sean de un peso bajo, (4) sean estables en la presencia de reactivos organometálicos, tales como compuestos de aril-zinc y de aril-magnesio, (5) sean fácilmente
10 removidos en un alto rendimiento bajo condiciones ácidas que sean compatibles con los grupos funcionales sensibles, tales como un grupo formilo.

De una manera sorprendente, se ha encontrado que el proceso descrito inmediatamente antes, satisface los objetivos anteriores. Por ejemplo, una persona experta en la técnica no
15 esperaría que los compuestos de la fórmula (IV c) se pudieran utilizar para su acoplamiento con un compuesto de la fórmula (IV d), debido a que los grupos protectores correspondientes del anillo de tetrazol de los compuestos de la fórmula (IV d) no se consideraron estables en esa reacción de acoplamiento metal-orgánico. Una
20 persona experta en la materia esperaría que se separaran los grupos de protección correspondientes de los tetrazoles de la fórmula (IV d). Adicionalmente, una persona experta en este campo esperaría que se separaran los grupos de protección correspondientes de los tetrazoles de la fórmula (IV e) fácilmente bajo las ligeras condiciones
25 ilustradas anteriormente.

De conformidad con lo anterior, otra modalidad de la presente invención es de compuestos novedosos de las fórmulas (IV a), (IV b), (IV c), (IV d), (IV d'), (IV d''), y (IV e), en especial los compuestos de la fórmula (IV e).

5 Una modalidad preferida de este aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



en donde R_6 y R'_1 , independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, o forman juntos alquileno de 2 a 4 átomos de carbono, tal como etileno, propileno, butileno, ó 1,2-dimetiletileno ó 2,2-dimetilpropileno, o en
15 donde R_6 , R_7 , y R_8 , independientemente unos de otros, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, y R_8 representa alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, ó R_7 y R_8 forman juntos alquileno de 2 a 5 átomos de carbono, tal como
20 etileno, propileno, butileno, ó R_6 y R_8 forman juntos alquileno de 3 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos de la fórmula (IV e) son aquellos compuestos en donde R_6 y R'_1 , independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como
25 metilo o etilo, o forman juntos alquileno de 2 a 4 átomos de carbono.

53
P

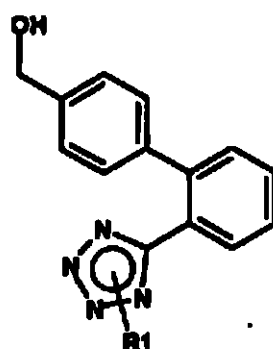
tal como etileno, propileno, butileno, ó 1,2-dimetiletileno ó 2,2-dimetilpropileno, o en donde R_6 , R_7 , y R_8 , independientemente unos de otros, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, y R_9 representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R_7 y R_8 forman juntos alquileno de 2 a 5 átomos de carbono, tal como etileno, propileno, butileno.

Los compuestos todavía más preferidos de la fórmula (IV e) son los compuestos en donde R_5 y R'_5 , independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, o propilo, o en donde R_6 , R_7 , y R_8 representan hidrógeno, y R_9 representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos más preferidos de la fórmula (IV e) son los compuestos en donde R_5 y R'_5 , independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, o propilo, y en donde R_6 y R_9 representan hidrógeno, y R_7 y R_8 forman juntos alquileno de 2 a 3 átomos de carbono, tal como etileno o propileno.

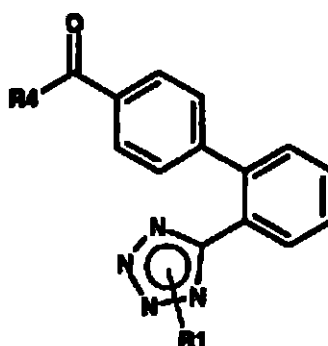
Se prefieren en especial los compuestos de la fórmula (IV e) que se describen específicamente en los ejemplos de procesamiento.

En otra modalidad de la invención, el Paso de Reacción (a) se puede combinar con la formación de un compuesto de la fórmula (IIa), con la oxidación convencional de un derivado de hidroximetilo correspondiente de la fórmula:



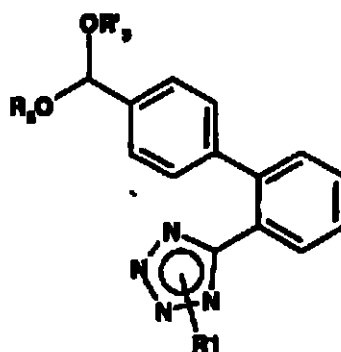
5

con la red anal de un derivado correspondiente del ácido carboxílico de la fórmula:



10

15 en donde R₁ representa, por ejemplo, hidroxilo, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, o halógeno tal como cloro; o con la hidrólisis convencional de un acetato de la fórmula:



20

25 en donde R₂ y R₂' independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo ó

32

etilo, o forman juntos alquilleno de 2 a 4 átomos de carbono, tal como etileno, propileno, ó butileno, ó 1,2-dimetiletileno.

De la misma manera, la presente invención se refiere al Paso de Reacción (a), en especial al paso de reducción de la
5 aminación reductiva. Si la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, con un borohidruro y bajo condiciones básicas en un solvente polar, opcionalmente en la presencia de agua, de preferencia en un alcohol inferior (en especial anhidro) tal como metanol, etanol, isopropanol, o glicerina, de una manera sorprendente se pueda obtener el compuesto
10 resultante de la fórmula (IIc) ó (IIc'), respectivamente, en una forma esencialmente enantioméricamente pura. Se espera que, bajo condiciones básicas, normalmente tendrá lugar cuando menos una racemización parcial. En contraste con esto, sorprendentemente, por ejemplo, se puede alcanzar un exceso enantiomérico (ee) de un
15 compuesto de la fórmula (IIc) ó (IIc'), respectivamente, de ≥ 95 por ciento, de preferencia ≥ 98 por ciento, y más preferiblemente ≥ 99 por ciento.

El Paso (a) de preferencia se lleva a cabo bajo condiciones ligeras, en especial en un intervalo de temperatura de
20 aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura ambiente, de preferencia en un intervalo de aproximadamente -5°C a $+5^{\circ}\text{C}$.

Paso (b):

25 En el Paso de Reacción (b), la acilación se lleva a cabo,

por ejemplo, en ausencia o en la presencia de una base adecuada.

Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos, morfoll- o piperidin-aminas, piridinas insustituidas o sustituidas, anilinas, naftalen-aminas, trialquilo de 1 a 7 átomos de carbono-aminas, heterocícl^{os} básicos, o hidróxidos de tetra-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-amonio. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, o etil-di-isopropilamina, N-metil-morfolina o N-metilpiperidina, dimetilanilina, o dimetilamino-naftaleno, una lutidina, una colidina, o hidróxido de benciltrimetilamonio. Una base preferida es una trialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amina, tal como etil-di-isopropil-amina, o es piridina.

La acilación se lleva a cabo en un solvente inerte adecuado, o en una mezcla de solventes. La persona experta en este campo está absolutamente capacitada para seleccionar un solvente o un sistema de solventes adecuado. Por ejemplo, se utiliza como el solvente un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, un éster tal como acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y agua, un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, un nitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo, un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, amida tal como dimetilformamida, o un hidrocarburo, tal como tolueno.

Durante la acilación de un compuesto de la fórmula (IIc), si R_2 es hidrógeno, el grupo carboxilo también se podría acilar,

34

formando un anhídrido mixto. Este intermediario es fuertemente susceptible a la racemización, principalmente bajo condiciones básicas. Sin embargo, se puede eliminar la racemización agregando primero el compuesto de la fórmula (IId), en especial el haluro, al
5 compuesto de la fórmula (IIc) en un solvente inerte adecuado (por ejemplo dimetoxietano, tetrahydrofurano, o acetonitrilo), agregando luego lentamente una cantidad sub-estequiométrica de la base, en especial piridina, en relación con el compuesto de la fórmula (IId). Las pequeñas cantidades de agua en la mezcla de reacción, de
10 preferencia dos equivalentes, pueden suprimir adicionalmente la racemización.

La reacción también se puede llevar a cabo mediante la adición simultánea o alternada de un compuesto de la fórmula (IId) y una base tal como piridina, manteniendo la mezcla de reacción ácida
15 en todo momento.

De la misma manera, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (IIc), en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, y R_2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, excluyendo un compuesto de la fórmula (IIc), en donde R_1
20 es etilo, y R_2 es tritilo; el cual se puede utilizar, por ejemplo, como intermediario para la fabricación del compuesto de la fórmula (I).

De la misma manera, la invención se refiere al Paso de Reacción (b). El compuesto resultante de la fórmula (IIe) se puede obtener en una forma esencialmente pura enantioméricamente. Por
25 ejemplo, se puede alcanzar un exceso enantiomérico (ee) de un

26
35

compuesto de la fórmula (Ilo) ó (Ilc'), respectivamente, de ≥ 95 por ciento, de preferencia ≥ 98 por ciento, y más preferiblemente ≥ 99 por ciento.

Si R_2 representa un grupo protector, y R_1 es hidrógeno o un grupo protector, por ejemplo, se agregan dos equivalentes tanto de un compuesto de la fórmula (Ild), por ejemplo el haluro correspondiente del mismo, como de una base, por ejemplo etil-diisopropil-amina ó tri-n-propilamina, a un compuesto correspondiente de la fórmula (Ilc) disuelto en un solvente adecuado, por ejemplo tolueno. De una manera sorprendente, no se observa racemización.

Normalmente, en los compuestos correspondientes de la fórmula (Ilc), en donde R_2 es hidrógeno o un grupo protector, se esperaría cuando menos una racemización parcial, principalmente en la presencia de base o ácido y a temperatura elevada. Sin embargo, no se observa racemización bajo las condiciones aplicadas de acuerdo con esta invención.

Normalmente, en los compuestos correspondientes de la fórmula (Ilc), en donde R_2 es hidrógeno, se esperaría una racemización. Sin embargo, en la presencia de una base, no se observa racemización.

Si R_1 es hidrógeno y R_2 es un grupo protector, el anillo de tetrazol también se podría acilar. Sin embargo, cuando se apaga la mezcla de reacción, por ejemplo con agua o un alcohol tal como metanol, se pueda obtener el compuesto correspondiente en donde R_1 es hidrógeno.

27
30

Los compuestos de la fórmula (IIc) son conocidos o se pueden fabricar de acuerdo con los métodos conocidos por si mismos.

3 Paso (c):

La remoción de los grupos protectores, tanto del grupo protector de tetrazol como carboxilo, se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos por si mismos en la técnica.

Por ejemplo, un benciléster se puede convertir en el ácido correspondiente, en especial mediante hidrogenación en la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. Un catalizador adecuado comprende, por ejemplo, níquel, tal como níquel de Raney, y metales nobles o sus derivados, por ejemplo óxidos, tales como óxido de paladio o de platino, que se pueden aplicar, si se desea, a materiales de soporte, por ejemplo a carbono o a carbonato de calcio. La hidrogenación de preferencia se puede llevar a cabo a presiones entre 1 y aproximadamente 100 atmósferas, y a temperatura ambiente entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 200°C, en particular entre la temperatura ambiente y aproximadamente 100°C.

La remoción de un grupo tritilo o terbutilo, respectivamente, se puede lograr mediante el tratamiento de los compuestos protegidos correspondientes con un ácido, en especial bajo condiciones ligeras.

40
31**Paso (d):**

El Paso de Aislamiento (d) de un compuesto de la fórmula (I), se lleva a cabo de acuerdo con los métodos de aislamiento convencionales, tales como la cristalización del compuesto resultante de la fórmula (I) a partir de la mezcla de reacción - si se desea o es necesario después del procesamiento, en especial mediante extracción - o mediante cromatografía de la mezcla de reacción.

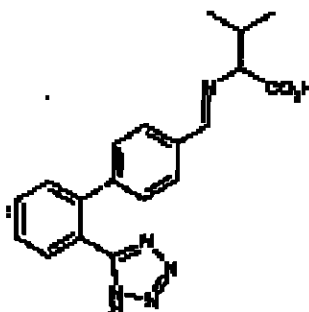
La conversión de un ácido de la fórmula (I) en una sal se lleva a cabo de una manera conocida por sí misma. Por consiguiente, por ejemplo, se obtiene una sal con una base de los compuestos de la fórmula (I) mediante el tratamiento de la forma de ácido con una base. Por otra parte, las sales con una base se pueden convertir en el ácido (compuesto libre) de la manera acostumbrada, y las sales con una base se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente ácido adecuado.

De la misma manera, la presente invención se refiere a los compuestos novedosos descritos en la parte de Ejemplos de Trabajo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente; sin embargo, no pretenden limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos de Trabajo:**Ejemplo 1:**

Preparación del ácido 3-metil-2-([1-(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-met-(E/Z)-ilidán]-amino)-butírico

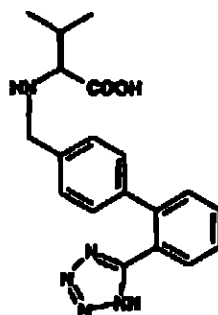


Se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30 por ciento (4.2 mililitros; 31.6 milimoles) a una suspensión agitada de L-valina (2.43 gramos; 20.8 milimoles) y 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído (5 gramos; 19.6 milimoles) en agua (20 mililitros) a temperatura ambiente, hasta que se alcanza un pH de 11. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 minutos. La solución transparente se evapora a 60°C al vacío, y el agua restante se remueve azeotrópicamente con 10 mililitros de 1-butanol.

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz):

δ=8.21 (CH=N, s), 7.67 (C₆H₅-CH, d), 7.40-7.60 (4 C₆H₅-CH, m), 7.18 (C₆H₅-CH, d), 3.42 (CH, d), 2.31 (CH, m), 0.98 (CH₃, d), 0.62 (CH₃, d).

b1) **Preparación del ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amino)-butírico**



Se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio 2.0M (aproximadamente 100 mililitros; 200 milimoles) a una suspensión agitada de L-valina (11.8 gramos; 100 milimoles) y 2'-
10 (1H-tetrazol-5-yl)-bifenil-4-carbaldehído (25.1 gramos; 100 milimoles) en agua (100 mililitros) a temperatura ambiente, hasta que se alcanza un pH de 11. La solución transparente resultante se evapora a 60°C al vacío, y el agua restante se remueve azeotrópicamente con 1-butanol. El residuo (imina como una espuma sólida) se disuelve en
15 etanol absoluto (300 mililitros), y se agrega borohidruro de sodio (3.78 gramos; 100 milimoles) en porciones a la solución a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0-5°C, y si la reacción está completa (HPLC), se apaga mediante la adición de agua (100 mililitros) y ácido clorhídrico 2.0M (80 mililitros; 160
20 milimoles). El solvente orgánico (etanol) se separa de la solución transparente (pH de 7) a 50°C al vacío. El concentrado acuoso restante se ajusta a un pH de 2 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 2.0M (aproximadamente 70 mililitros; 140 milimoles) a 40°C. Durante la adición, se precipita el producto deseado. Se
25 recolecta mediante filtración, se lava con agua, y se seca al vacío.

49
40

El producto crudo se suspende en metanol a 50°C, y la pasta se enfría a temperatura ambiente. Se recolecta el ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico mediante filtración, y luego se seca al vacío.

5 b2) De una manera alternativa, el ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico se puede preparar, por ejemplo, como sigue:

Se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio 10M (aproximadamente 41 mililitros; 410 milimoles) a una suspensión
10 agitada de L-valina (24.8 gramos; 210 milimoles) y 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído (50 gramos; 200 milimoles) en agua (200 mililitros) a temperatura ambiente, hasta que se alcanza un pH de 11. La solución transparente resultante se evapora a 60°C al vacío, y el agua restante se remueve azeotrópicamente con 1-butanol. El
15 residuo (imina como una espuma sólida) se disuelve en metanol (600 mililitros), y se agrega el borohidruro de sodio (3.13 gramos; 80 milimoles) en porciones a la solución a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a 0-5°C, y si la reacción está completa (HPLC), se apaga mediante la adición de agua (300 mililitros) y ácido
20 clorhídrico 2.0 M (160 mililitros; 320 milimoles). El solvente orgánico (metanol) se separa de la solución transparente (pH de 7) a 50°C al vacío. El concentrado acuoso restante se ajusta a un pH de 2 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico 2.0M (aproximadamente 90 mililitros) a 40°C. Durante la adición, se
25 precipita el producto deseado. Se recolecta mediante filtración, se

lava con agua, y se seca al vacío. El producto crudo se suspende en metanol a 50°C, y se agita durante unos cuantos minutos. Luego se enfría la pasta a temperatura ambiente. Se recolecta el ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico

5 mediante filtración, y luego se seca al vacío.

Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.9 por ciento.

b3) De una manera alternativa, el ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico se puede preparar, por ejemplo, como sigue:

10 Se agrega hidróxido de sodio (1.71 gramos; 41.69 milimoles) en porciones a una suspensión agitada de L-valina (2.48 gramos; 21 milimoles) en 16 mililitros de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agrega 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído (5 gramos; 20 milimoles). La
15 mezcla llega a ser una solución transparente después de unos cuantos minutos. Luego la mezcla se enfría a -5°C, y se agrega en porciones borohidruro de sodio (0.315 gramos; 8 milimoles) a la solución. La temperatura se mantiene entre 0-5°C durante la adición. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 0°C - la terminación
20 de la reacción es seguida mediante HPLC - luego se apaga mediante la adición de agua (10 mililitros) y ácido clorhídrico al 37 por ciento (5.3 gramos), hasta que el pH queda entre 2 y 2.5. El procesamiento adicional y la cristallización se hacen de acuerdo con el Ejemplo 1 b2).

25 Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.9 por ciento.

45
46

b4) De una manera alternativa, el ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico se puede preparar, por ejemplo, como sigue:

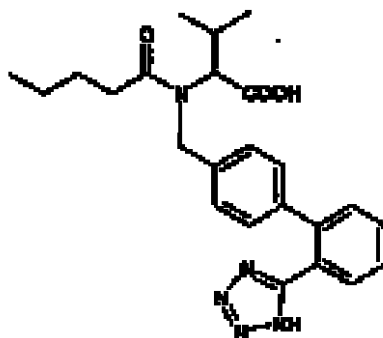
En una autoclave de acero de 50 mililitros, se cargan ácido 3-metil-2{[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-met-(E,Z)-iliden]-amino}-butírico (1.5 gramos; 3.2 milimoles), y Pt/C al 5 por ciento (7.5 miligramos, 5 por ciento en peso/peso) bajo argón. Luego se agregan 15 mililitros de metanol, y la autoclave se sella y se inunda con argón e hidrógeno. La presión se establece en 5 bar, y la reacción se agita a temperatura ambiente. La terminación de la reacción se monitorea mediante HPLC. Luego la autoclave se inunda con argón, y se filtra el catalizador. El procesamiento adicional y la cristalización se hacen de una manera similar al Ejemplo 1 b2).

b5) De una manera alternativa, el ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico se puede preparar, por ejemplo, como sigue:

Se suspenden 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído (0.79 gramos; 3.2 milimoles) y L-valina (0.4 gramos; 3.4 milimoles) en 15 mililitros de metanol. Luego se agrega hidróxido de sodio (0.27 gramos; 6.72 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución transparente. Se agrega Pt/C al 5 por ciento (15.8 miligramos; 2 por ciento en peso/peso). La autoclave se sella y se inunda con argón e hidrógeno. La presión se establece en 5 bar, y la reacción se agita a 60°C. La terminación de la reacción se monitorea mediante HPLC.

Luego la autoclave se inunda con argón, y se filtra el catalizador. El procesamiento adicional y la cristalización se hacen de una manera similar al Ejemplo 1 b2). Exceso enantiomérico (mediante HPLC): es > 99.9 por ciento.

c) Preparación del ácido (S)-3-metil-2-((pentanoil-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenil-4-ilmetil)-amino)-butírico



Una suspensión del ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenil-4-ilmetil)-amino)-butírico (17.6 gramos; 50.0 milimoles) en 1,2-dimetoxietano (116 gramos) se enfría a -5°C, y se agrega cloruro de valeroilo (9.9 mililitros; 80 milimoles), seguido por la edición lenta de piridina (6.0 mililitros; 75 milimoles) diluida con 1,2-dimetoxietano (80 mililitros). [1] Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se apaga con metanol (18 mililitros). Finalmente se agrega agua (50 mililitros) a temperatura ambiente, y después de agitar durante 1 hora, la mezcla se ajusta a un pH de 7.5 mediante la adición de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 por ciento (aproximadamente 116 mililitros, 120 milimoles) a 0°C.

47
44

Los solventes orgánicos se separan a 50°C al vacío. Se agrega acetato de etilo (125 mililitros) al concentrado acuoso restante, y el sistema de dos fases se ajusta a un pH de 2 a 0-5°C mediante la adición de HCl 2.0M (aproximadamente 98 mililitros). La fase orgánica se separa y se concentra a 45°C al vacío (se remueve azeotrópicamente el agua). La cristalización del producto se inicia a 45°C, y - después de la adición de ciclohexano (102 mililitros) - se termina enfriando a -5°C. El sólido se recolecta mediante filtración, y, después de secar a 50°C, se recibe el ácido (S)-3-metil-2-{pentan-1-ol-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-amino}-butírico como un polvo blanco.

Punto de fusión: 108-110°C.

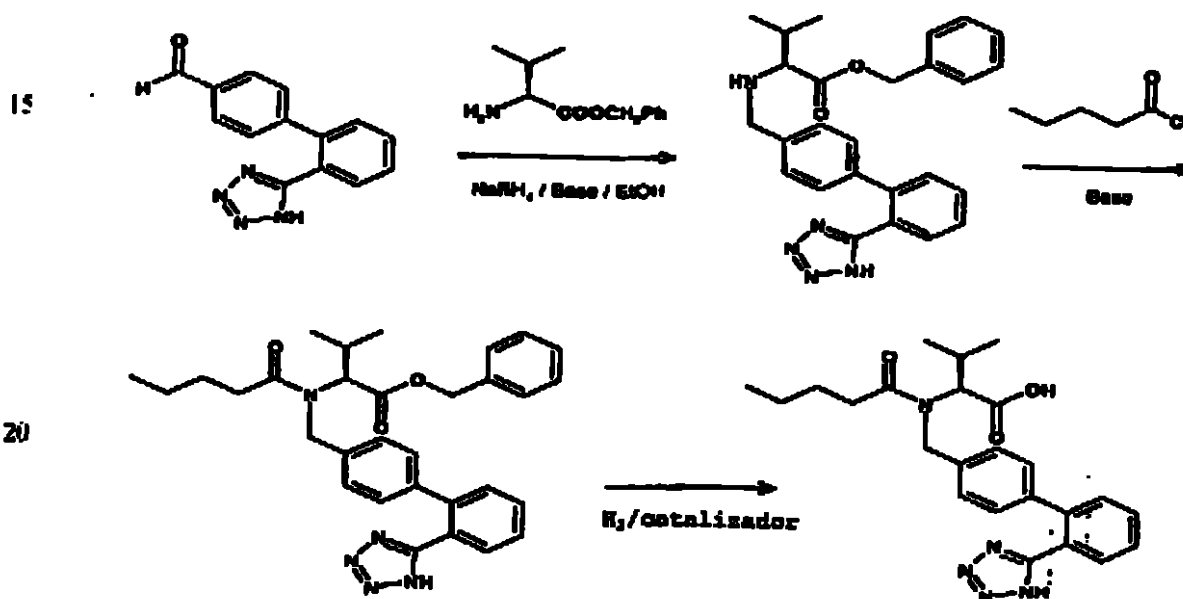
Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.5 por ciento.

[1] De una manera alternativa, se pueden agregar piridina y cloruro de valerolilo: una suspensión del ácido (S)-3-metil-2-{(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amino}-butírico (25.5 gramos; 72.6 milimoles) en 1,2-dimetoxietano (126 gramos) se enfría a -10°C, y se agrega cloruro de valerolilo (8.75 gramos; 72.6 milimoles) durante 15 minutos, seguido por la adición lenta de una mezcla (7.16 gramos) de piridina (5.6 gramos) y agua (1.5 gramos) durante 61 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se agrega cloruro de valerolilo (5.3 gramos; 43.5 milimoles) durante 8 minutos, seguido por la adición lenta durante 30 minutos de una mezcla (4.3 gramos) de piridina (3.4 gramos) y agua (0.9 gramos). Después de cada adición

de piridina, el pH se controla mediante muestreo (hidrolizado con agua). El pH de las muestras siempre debe estar debajo de 2.5. La reacción se agita durante 25 minutos, luego se agrega agua (25.6 gramos) durante 30 minutos. La mezcla se agita durante otros 30 minutos, luego se calienta a 23°C durante 30 minutos, y se agita durante otras 2 horas. El ajuste de pH, la remoción de los solventes orgánicos mediante destilación, el procesamiento adicional y la cristalización se hacen como se describe en el Ejemplo 1 c) anterior.

10 Ejemplo 2:

Este ejemplo se puede ilustrar por medio del siguiente esquema de reacción:



a) Preparación del benciléster del ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico

25

El tollato de L-valina-benciléster (5.38 gramos, 16.8 milimoles) en tolueno (40 mililitros) se extrae con una solución de carbonato de sodio (2.38 gramos, 22.0 milimoles) en agua (40 mililitros). Se separa la fase orgánica (que contiene la base libre de L-valina-benciléster), y se agregan 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído (4.13 gramos, 16.0 milimoles) y tri-n-propilamina (3.20 mililitros, 16.8 milimoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se evapora a 50°C al vacío (el agua se remueve azeotrópicamente). El aceite residual (que contiene la imina intermediaria) se disuelve en etanol absoluto (40 mililitros), y se agrega borohidruro de sodio (0.88 gramos, 17.6 milimoles) en porciones dentro de 10 minutos (mín) a 0-5°C. La solución resultante se agita durante 30 minutos a 0-5°C. Después de que se termina la reacción, la mezcla de reacción se apaga con agua (10 mililitros), y se ajusta a un pH de 6 a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 2M (16 mililitros, 32 milimoles) a temperatura ambiente. Se destila el etanol de la mezcla de reacción a 50°C al vacío, y la mezcla acuosa residual se extrae con tolueno (60 mililitros). La fase orgánica se concentra a 50°C al vacío hasta aproximadamente el 60 por ciento del volumen original mediante destilación (el agua y el etanol se remueven azeotrópicamente). El concentrado resultante (35 mililitros) que contiene el benciléster del ácido (S)-3-metil-2-([2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico se utiliza como está, como el material de partida para el paso de acilación subsecuente.

b) Preparación del benciléster del ácido (S)-3-metil-2-{2-pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino}-butírico

La solución de benciléster del ácido (S)-3-metil-2-{2'-
5 (1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino}-butírico (aproximadamente
7.0 gramos, 16.0 milimoles) en tolueno (35 mililitros) del paso
anterior, se diluye con tolueno (35 mililitros). La solución
transparente se enfría a 0-5°C bajo condiciones anhidras, y se
agregan N-etil-di-isopropilamina (6.1 mililitros, 35.2 milimoles) y
10 cloruro de valerolol (4.1 mililitros, 33.6 milimoles) a esta
temperatura. La mezcla de reacción se calienta a 50°C dentro de 30
minutos, y se agita a 50°C durante aproximadamente 1 hora, y -
después de que se termina la reacción - se apaga mediante la
adición de metanol (10 mililitros) a 50°C. La solución transparente se
15 agita durante aproximadamente 30 minutos a 50°C, y finalmente se
enfria a temperatura ambiente. Se agrega agua (30 mililitros), y el
sistema de dos fases resultante se ajusta a un pH de 2 mediante la
adición de ácido clorhídrico 2.0 M (aproximadamente 11 mililitros, 22
milimoles). La fase orgánica se separa, se extrae con agua (30
20 mililitros), y se concentra a 50°C al vacío hasta aproximadamente el
50 por ciento del volumen original mediante destilación (el agua y el
metanol se remueven azeotrópicamente). El concentrado resultante
en tolueno (40 mililitros) se siembra a 40°C con el objeto de iniciar
la cristalización, y se agita a esta temperatura durante
25 aproximadamente 1 hora (h). La suspensión se enfría gradualmente a

51
48

0°C dentro de 8 a 10 horas. El sólido se separa mediante filtración, se lava con tolueno frío (30 mililitros), y se seca al vacío a 50°C para dar el benciléster del ácido (S)-3-metil-(2-pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico.

5 Punto de fusión: 115-116°C.

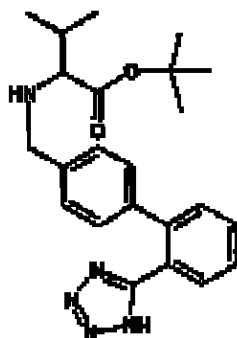
Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.8 por ciento.

6) Preparación del ácido (S)-3-metil-2-(pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico

10 Una solución del benciléster del ácido (S)-3-metil-(2-pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico (10.6 gramos; 20.0 milimoles) en acetato de etilo (43 mililitros) se hidrogena a 4 bar/50°C en la presencia de un catalizador húmedo de paladio sobre carbón al 5 por ciento (1.12 gramos, conteniendo el 50
15 por ciento de agua). Después de que se termina la reacción (cesa el consumo de hidrógeno), el catalizador se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra a 45°C al vacío (el agua se remueve azeotrópicamente). La cristalización del producto se inicia a 45°C, y - después de la adición de ciclohexano (102 mililitros) - se
20 termina mediante enfriamiento a -5°C. El sólido se recolecta mediante filtración, y después de secarse a 50°C, se recibe el ácido (S)-3-metil-2-(pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico como un polvo blanco.

Punto de fusión: 108-110°C.

25 Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.5 por ciento.

Ejemplo 3:**a) Preparación de terbutilester del ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-amino)-butírico**

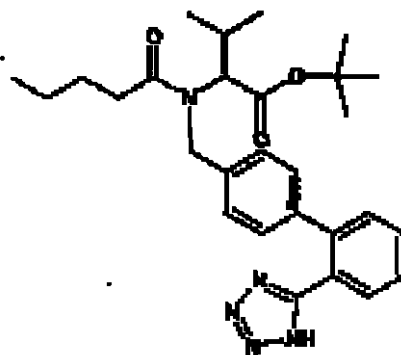
A una suspensión del clorhidrato de terbutilester de L-valina (419.4 miligramos; 2 milimoles) en 5 mililitros de acetato de isopropilo, se le agrega carbonato de sodio (265 miligramos; 2.5 milimoles) en 5 mililitros de agua. Después de que se termina la disolución, las dos fases se separan inmediatamente. La capa acuosa se lava una vez con 4 mililitros de acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 5 mililitros de agua. El orgánico incoloro se saca sobre sulfato de sodio, se filtra, se evapora al vacío, y se seca en un alto vacío para dar un aceite incoloro. El aceite se disuelve en 4 mililitros de metanol. Después de la adición del 2'-(1H-tetrazol-2-il)-bifenil-4-carbaldehído (515 miligramos; 2 milimoles) y trietilamina (0.278 mililitros; 2 milimoles), la solución amarilla se agita durante 5 minutos antes de la evaporación al vacío para dar un aceite amarillo. Después de la

52
30

disolución en 4 mililitros de etanol, la solución se enfría a 0°C. Se agrega borohidruro de sodio (78 miligramos; 2 milimoles) en 4 porciones con agitación, hasta que se desaparece la imina (HPLC). La solución ligeramente amarilla se acidifica desde un pH de 11 hasta un pH de 8 con 3.2 mililitros de una solución de HCl 1.0 M. La evaporación del etanol proporciona una mezcla de un aceite amarillo en agua. Esta mezcla se extrae con acetato de isopropilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, se evaporan al vacío, y se secan en un alto vacío para dar el

10 terbutiléster del ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amino)-butírico como un aceite.

6) Preparación del terbutiléster del ácido (S)-3-metil-2-pentanoil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil-amino-butírico



El terbutiléster del ácido (S)-3-metil-2-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amino)-butírico (8.5 gramos; aproximadamente 16.0 milimoles) se disuelve en tolueno (63 mililitros), y se agregan

25 N-etil-di-isopropilamina (6.1 mililitros; 36.2 milimoles) y cloruro de

valerolilo (4.1 mililitros; 33.6 milimoles) a temperatura ambiente. La solución transparente se calienta a 50°C, y se agita a esta temperatura durante 60 minutos. Después de que se termina la reacción, la mezcla de reacción se apaga con metanol (10 mililitros) a 50°C, y finalmente, se agrega agua a temperatura ambiente. El sistema de dos fases se ajusta a un pH de 2 mediante la adición de HCl 2.0 M (aproximadamente 5 mililitros). La fase orgánica se separa y se concentra a 50°C al vacío (el agua restante se remueve azeotrópicamente). Al enfriarse a temperatura ambiente, el producto empieza a cristalizarse a partir de tolueno. Se recibe el **terbutiléster del ácido (S)-3-metil-(2-pentanoil-(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-butírico** como un polvo blanco después de la filtración y el secado al vacío.

Punto de fusión: 163.4°C.

Exceso enantiomérico (mediante HPLC): es > 99.8 por ciento.

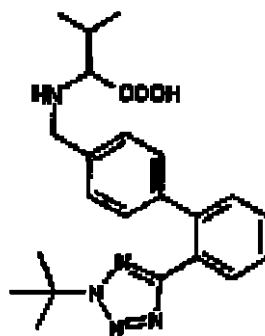
Ejemplo 4:

a) Preparación del ácido (S)-2-((2'-(2'-terbutil-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil)-amino)-3-metil-butírico

20

Se agrega una (1 mol/litro; 1.0 mililitros, 1.0 milimoles) a L-val (1 mol/litro; 1.0 mililitros, 1.0 milimoles).

25



52

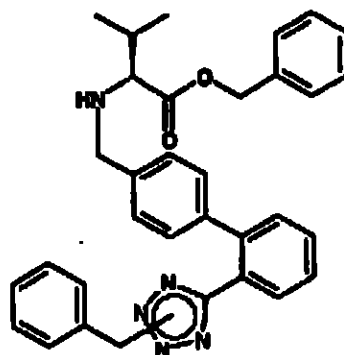
Después de la disolución completa, la reacción se evapora. Al sólido blanco se le agrega 2'-((1H-terbutil-tetrazol-2-il)-bifenil-4-carbaldehído (308.4 miligramos, 1 milimol) y 4 mililitros de metanol. Después de la disolución completa, la reacción se evapora, y el
 3 aceite ligeramente amarillo se seca en un alto vacío. La imina se disuelve en 4 mililitros de etanol, y se enfría a 0°C antes de agregar borohidruro de sodio (38 miligramos; 1.0 milimoles) en dos porciones con agitación, hasta que desaparece la imina. La solución ligeramente amarilla se acidifica con 1.8 mililitros de una solución de
 10 HCl 1N hasta un pH de 6 a 7. La evaporación al vacío proporciona un sólido blanco. Se agregan 10 mililitros de acetato de isopropilo y 10 mililitros de agua. El precipitado blanco se filtra, se lava con agua, y se seca para dar como resultado el ácido 2-((2'-((2"-terbutil-tetrazol-5"-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-3-metil-butírico.
 15 Punto de fusión: 189.7°C.

Ejemplo 5:

a) Preparación del benciléster del ácido (S)-2-((2'-((2-bencil-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-amino)-3-metil-butírico

20

25 El tosilato
 miligramos) se suspe

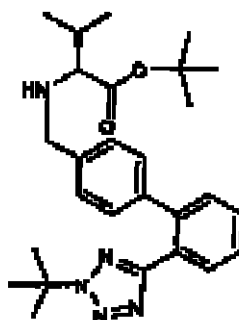


alina (0.97 milimoles, 368
 isopropilo (4 mililitros). A

esta suspensión se le agrega una solución de carbonato de sodio (1.21 milimoles, 128 miligramos) en agua (2 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 2 minutos, se transfiere a un embudo de separación, y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío para proporcionar la base libre como un aceite incoloro. El 2'-(1H-benzil-tetrazol-2-il)-bifenil-4-carbaldehído (0.88 milimoles, 300 miligramos) se disuelve en 1,2-dimetoxietano (4 mililitros) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agrega al residuo de la base libre. Después de 8 horas, se remueve el solvente al vacío, y el residuo se disuelve en etanol (4 mililitros). Se agrega borohidruro de sodio (1.1 milimoles, 41.6 miligramos) a la mezcla de reacción. La solución opaca resultante se agita a temperatura ambiente durante más de 2 horas, y se concentra al vacío para remover el etanol. Se agregan agua (20 mililitros) y diclorometano (20 mililitros), y el pH de la fase acuosa se ajusta a 1 mediante la adición de HCl 1N. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae nuevamente con diclorometano (10 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (10 mililitros), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 6:

a) Preparación del terbutilester del ácido (S)-2-(12'-(2-terbutil-2H-

SF
5Atetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil-amino}-3-metil-butirico

5

Se suspende clorhidrato de terbutiléster de L-valina (1.32 milimoles, 278 miligramos) en acetato de isopropilo (5 mililitros). A
 10 esta suspensión se le agrega una solución de carbonato de sodio (1.65 milimoles, 176 miligramos) en agua (5 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 2 minutos, se transfiere a un embudo de separación, y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se
 15 concentra al vacío para proporcionar la base libre como un aceite incoloro.

El 2'-(1H-terbutil-tetrazol-2-il)-bifenil-4-carbaldehído (1.2 milimoles, 367.2 miligramos) se disuelve en etanol (5 mililitros) a temperatura ambiente, y la solución resultante se agrega a la mezcla
 20 de reacción. La solución opaca resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se concentra al vacío para remover el etanol. Se agregan agua (20 mililitros) y diclorometano (20 mililitros), y el pH de la fase acuosa se ajusta a 1 mediante la adición de HCl 1N. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae
 25 nuevamente con diclorometano (10 mililitros). Las fases orgánicas

58/55

combinadas se lavan con agua (10 mililitros), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz):

5 δ =7.86 (1H, d, J = 8 Hz), 7.41-7.68 (3H, m), 7.44 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13 Hz), 4.08 (1H, d, J = 13 Hz), 3.56 (1H, d, J = 2 Hz), 2.27 (1H, m), 1.12 (3H, d, J = 7 Hz), y 1.06 (3H, d, J = 7 Hz).

10 **Ejemplo 7:**

a) Preparación del benciléster del ácido (S)-3-metil-2-([2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil-amino]-butírico

Se extrae el tosilato de L-valina-benciléster (20.1 gramos, 53 milimoles) en tolueno (90 mililitros) con una solución de
15 carbonato de sodio (7.3 gramos, 69 milimoles) en agua (125 mililitros). Se separa la fase orgánica (que contiene la base libre de L-valina-benciléster), y se agregan 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-carbaldehído (12.5 gramos, 50 milimoles) y N-etil-di-isopropilamina (9.0 mililitros, 52 milimoles) a temperatura ambiente. La solución
20 resultante se evapora completamente a 50°C al vacío (el agua se remueve azeotrópicamente). El aceite residual (que contiene la imina intermedia) se disuelve en metanol (160 mililitros), y se agrega borohidruro de sodio (0.84 gramos, 22 milimoles) en porciones dentro de 10 minutos a 0-5°C. La solución resultante se agita
25 durante 30 minutos a 0-5°C. Después de terminarse la

transformación, la mezcla de reacción se apaga mediante la adición de ácido clorhídrico 1.0M (aproximadamente 42 mililitros, 42 milimoles) a 0-5°C, y se ajusta a un pH de 6 a 7. Se destila el metanol de la mezcla de reacción a 50°C al vacío, y la mezcla
5 acuosa residual se extrae con tolueno (180 mililitros). La fase orgánica se concentra a 50°C al vacío hasta aproximadamente el 50 por ciento del volumen original mediante destilación (el agua y el metanol se remueven azeotrópicamente). El concentrado resultante (aproximadamente 80 gramos) que contiene al benciléster del ácido
10 (S)-3-metil-2-([2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico se utiliza como está, como el material de partida para el paso de acilación subsecuente.

b) Preparación del benciléster del ácido (S)-3-metil-(2-pentanoil-
15 [2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico

La solución del benciléster del ácido (S)-3-metil-2-([2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico en tolueno (aproximadamente 80 gramos, 48-50 milimoles) del paso anterior, se diluye con tolueno (85 mililitros). Bajo condiciones anhidras, se
20 agregan lentamente N-etil-di-isopropilamina (24.0 mililitros, 140 milimoles) y cloruro de valerol (17.3 mililitros, 140 milimoles) a una temperatura interna de 20°C. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 30 minutos, y - después de que se termina la transformación - se apaga mediante la adición de metanol (31
25 mililitros) a 20°C. La solución transparente se agita durante 30

60
5X

minutos a 20°C. luego se agrega agua (78 mililitros), y el sistema de dos fases resultante se ajusta a un pH de 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 2.0M (aproximadamente 10 mililitros, 20 milimoles). La fase orgánica se separa, se extrae con agua (78 mililitros), y se concentra a 50°C al vacío hasta aproximadamente el 50 por ciento del volumen original mediante destilación (el agua y el metanol se remueven azeotrópicamente). El concentrado resultante en tolueno (aproximadamente 94 gramos) se siembra a 40°C con el objeto de iniciar la cristalización, y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La suspensión se enfría gradualmente a 0°C dentro de 6 a 10 horas. El sólido se separa mediante filtración, se lava con tolueno frío (60 mililitros), y se seca al vacío a 50°C para dar el benciléster del ácido (S)-3-metil-(2-pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico.

15 Punto de fusión: 115-116°C.

Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.8 por ciento.

c) Preparación del ácido (S)-3-metil-2-(pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico

20 Una solución del benciléster del ácido (S)-3-metil-(2-pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico (10.6 gramos; 20.0 milimoles) en acetato de etilo (43 mililitros) se hidrogena a 4 bar/50°C en la presencia de un catalizador húmedo de paladio sobre carbón al 5 por ciento (1.12 gramos, conteniendo el 50
25 por ciento de agua). Después de que se termina la reacción (cesa el

61
58

consumo de hidrógeno), el catalizador se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra a 45°C al vacío (el agua se remueve azeotrópicamente). La cristalización del producto se inicia a 45°C, y - después de la adición de ciclohexano (102 mililitros) - se termina mediante enfriamiento a -5°C. El sólido se recolecta mediante filtración, y, después de secar a 50°C, se recibe el ácido (S)-3-metil-2-{2-pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino}-butírico como un polvo blanco.

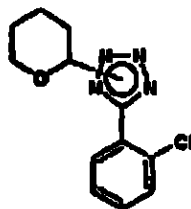
Punto de fusión: 108-110°C.

10 Exceso enantiomérico (mediante HPLC): ee > 99.5 por ciento.

Ejemplo 8:

5-(2-clorofenil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol y 5-(2-clorofenil)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-tetrazol.

15



20

Se agrega ácido metansulfónico (0.141 gramos; 1.44 milimoles) a una suspensión de 5-(2-clorofenil)-1H-tetrazol (88.48 gramos; 480.0 milimoles) en tolueno (660 mililitros). La mezcla resultante se calienta a 50°C, y se agrega una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (42.88 mililitros; 494 milimoles) en tolueno (60 mililitros) durante 90 minutos. La mezcla se agita adicionalmente a

25

54

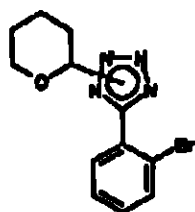
50°C durante 90 minutos. La solución resultante se lava dos veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.5 N (96 mililitros cada una), y dos veces con agua (96 mililitros cada una). La fase orgánica turbia resultante se concentra al vacío utilizando un agitador de hélice para proporcionar una mezcla de 5-(2-clorofenil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol (isómero N2) y 5-(2-clorofenil)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-tetrazol (isómero N1) en una proporción de aproximadamente 95:5 (de acuerdo con ¹H-RMN) como un líquido amarillo.

10 ¹H-RMN del isómero N2 (400 MHz, CDCl₃): 1.72 - 1.84 (m, 3 H), 2.16 - 2.25 (m 2 H), 2.46 - 2.55 (m, 1 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H), 4.02 - 4.07 (m, 1 H), 6.12 - 6.14 (m, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.52 - 7.56 (m, 1 H), 7.96 - 7.98 (m, 1 H).

¹H-RMN del isómero N1 (400 MHz, CDCl₃): 5.44 - 5.47 (m, 1 H) Señal característica que no se traslapa con las señales del isómero N2.

Ejemplo 9:

5-(2-bromofenil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol y 5-(2-bromofenil)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-tetrazol.



Una suspensión (4.50 gramos; 20.0 milimoles) en terbutilmetiléter (40 mililitros) se calienta

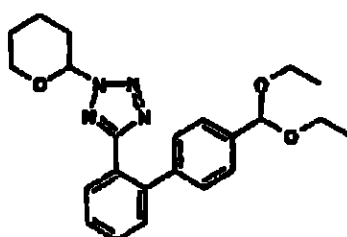
63
60

a 45°C, y se agrega ácido metansulfónico (0.058 gramos; 0.60 milimoles). Se agrega una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (1.90 mililitros; 21 milimoles) en terbutilmetiléter (21 mililitros) a la mezcla resultante durante 1 hora a 45°C. La mezcla se agita adicionalmente
5 durante 6 horas a 45°C. La solución resultante se enfría a aproximadamente 0°C, y se agrega una solución de carbonato ácido de sodio (2.4 gramos) en agua (30 mililitros). La fase acuosa se separa y se extrae con terbutilmetiléter (10 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con una solución de KOH
10 1N (10 mililitros cada una), y una vez con una solución del 10 por ciento en peso de cloruro de sodio en agua (10 mililitros). La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se evapora al vacío para proporcionar una mezcla de 5-(2-bromofenil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol (isómero N2) y 5-(2-bromofenil)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-tetrazol (isómero N1) en una
15 proporción de aproximadamente 93:7 (de acuerdo con ¹H-RMN) como un aceite naranja.

¹H-RMN del isómero N2 (400 MHz, CDCl₃): 1.72 - 1.85 (m, 3 H), 2.18 - 2.26 (m, 2 H), 2.45 - 2.54 (m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H),
20 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 6.12 - 6.15 (m, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.73 - 7.75 (m, 1 H), 7.87 - 7.90 (m, 1 H).

Ejemplo 10:

25 5-(4'-dietoximetil-bifenil-2-il)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol.



5 A una suspensión de torneados de magnesio (5.11
gramos) en tetrahidrofurano anhidro (40 mililitros), se le agrega 1,2-
dibromoetano (0.106 mililitros; 1.2 milimoles). La suspensión se
enfria a 12°C, y se agregan 6 mililitros de una solución de 1-bromo-
4-(dietoximetil)benceno (53.6 gramos; 200 milimoles) en
10 tetrahidrofurano anhidro (120 mililitros). Después de que se inicia la
reacción, se agrega el resto de la solución de 1-bromo-4-
(dietoximetil)benceno durante 90 minutos. La mezcla resultante se
agita adicionalmente de 20°C a 25°C durante 2.5 horas. La mezcla
se diluye con tetrahidrofurano anhidro hasta un volumen total de 250
15 mililitros, proporcionando una solución del bromuro de aril-magnesio
correspondiente, en una concentración de aproximadamente 0.78 M.
Bajo condiciones anhidras, 15.0 mililitros de la solución de bromuro
de aril-magnesio 0.78 M anterior (11.7 milimoles) se enfrian a
aproximadamente 0°C, y se agrega una solución de cloruro de zinc
20 0.5 M en tetrahidrofurano (23.4 mililitros; 11.7 milimoles) durante 15
minutos. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente
durante 30 minutos con el objeto de completar la formación del
reactivo de aril-zinc correspondiente. En otro matraz, se agrega una
solución de una mezcla de 5-(2-bromofenil)-2-(tetrahidropiran-2-il)-
25 2H-tetrazol y 5-(2-bromofenil)-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-tetrazol

(2.78 gramos; 9.0 milimoles) en tetrahidrofurano (9 mililitros), a diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.253 gramos; 0.36 milimoles) bajo condiciones anhidras. A la suspensión amarilla-naranja resultante vigorosamente agitada, se le agrega, a temperatura ambiente, la suspensión anterior del reactivo de aril-zinc durante 40 minutos. La mezcla se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 17 horas. Entonces se agrega una solución de carbonato ácido de sodio (1.2 gramos) en agua (15 mililitros) y acetato de etilo (20 mililitros). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (80 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con una solución de carbonato ácido de sodio (1.2 gramos) en agua (15 mililitros cada una), y dos veces con agua (15 mililitros cada una), y se evaporan al vacío. El aceite amarillo-naranja resultante se disuelve en un pequeño volumen de terbutilmetiléter, se filtra sobre un auxiliar de filtro, se evapora al vacío, y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílica, eluyendo con una mezcla de 1:4 de acetato de etilo y hexano, para proporcionar el isómero principal (isómero N2) 5-(4'-dietoximetil-bifenil-2-il)-2-(tetrahidropiran-2-il)-2H-tetrazol como un aceite incoloro.

¹H-RMN del isómero N2 (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.61 - 1.66 (m, 3 H), 1.88 - 2.03 (m, 2 H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H), 3.50 - 3.71 (m, 6 H), 5.49 (s, 1 H), 5.97 - 5.99 (m, 1 H), 7.18 - 7.20 (m, 2 H), 7.38 - 7.40 (m, 2 H), 7.43 - 7.56 (m, 3 H); 7.90 - 7.92 (m, 1 H).

Espectro de masas (ES⁺): m/z = 409 [M + H]⁺.

Ejemplo 11:**2'-(2H-tetrazol-5-ii)bifenil-4-carbaldehído.**

A 5-(4'-dietoximetil-bifenil-2-ii)-2-(tetrahidro-piran-2-ii)-
5 2H-tetrazol (0.408 gramos; 1.00 milimoles, se le agregan etanol al 94
por ciento (2.5 mililitros) y una solución acuosa 2N de ácido
clorhídrico (0.5 mililitros; 1.0 milimoles). La solución resultante se
calienta a 45°C durante 3 horas. Después de la adición de agua
(aproximadamente 2 mililitros), la mezcla se deja enfriar a
10 temperatura ambiente, y luego se agita de 0°C a 5°C durante 30
minutos. La suspensión resultante se filtra, y los sólidos se lavan
con una pequeña cantidad de agua, y se secan al vacío a 40°C para
proporcionar 2'-(1H-tetrazol-5-ii)-bifenil-4-carbaldehído; como un
polvo cristalino blanco.

15 Punto de fusión: 187.5-190.0°C.

Espectro de masas de alta resolución (ES+): encontrado: m/z =
251.0928 $[M + H]^+$; calculado: m/z = 251.0927.

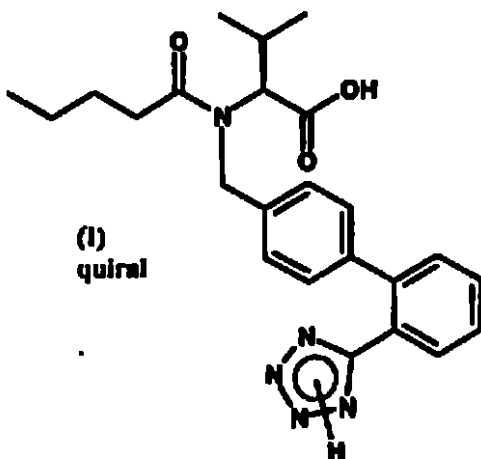
20

25

67
64**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la fabricación del compuesto de la
5 fórmula (I):

10

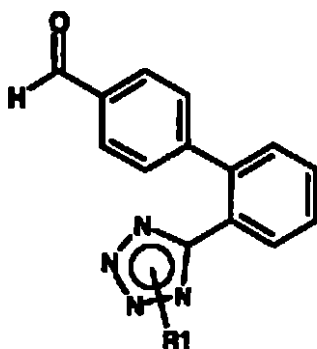
(I)
quiral

- 15 o una sal del mismo, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):

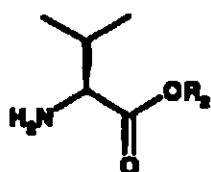
20

(IIa)



- o una sal del mismo, en donde R₁ es hidrógeno o un
25 grupo protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:

65

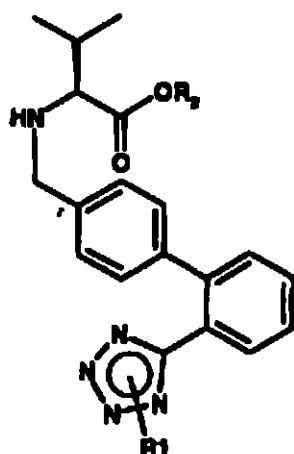


(IIb)

quiral

o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo las condiciones de una aminación reductiva; y

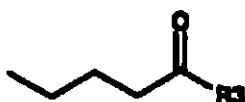
(b) acilar un compuesto resultante de la fórmula (IIc):



(IIc)

quiral

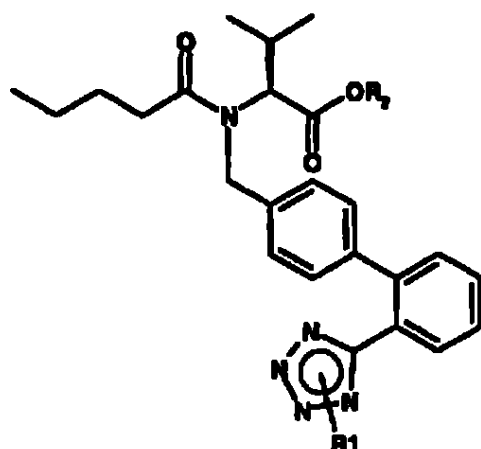
o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula (IId):



(IId)

en donde R_3 es un grupo activador; y

(c) si R_1 y/o R_2 son diferentes de hidrógeno, remover los grupos protectores en un compuesto resultante de la fórmula (IIe):



(IIe)

quiral

o una sal del mismo; y

- 10 (d) aislar un compuesto resultante de la fórmula (I) o una sal del mismo; y si se desea, convertir un ácido libre resultante de la fórmula (I) en una sal del mismo, o convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula (I) en el ácido libre de la fórmula (I), o convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula (I) en
- 15 una sal diferente.

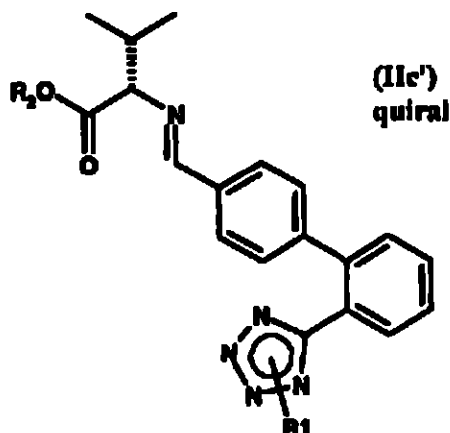
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), y (IIe), R_1 representa hidrógeno, y R_2 representa hidrógeno, y en donde, en los compuestos de la fórmula (IId), R_2 representa halógeno.

- 20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la aminación reductiva se lleva a cabo en la presencia de un agente reductor, tal como un borohidruro, que también puede estar en una forma complejada, o hidrógeno o un donador de hidrógeno, ambos en la presencia de un catalizador de hidrogenación.

- 25 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en

30
07

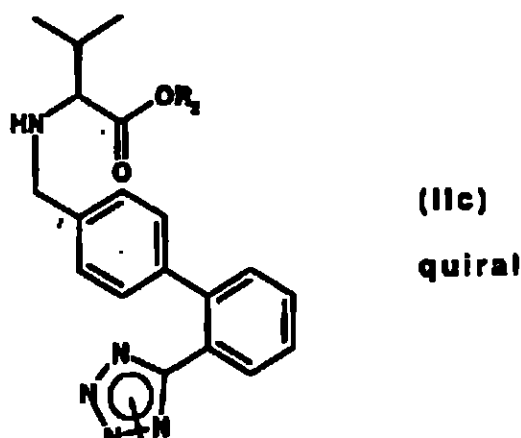
donde el paso (a) se lleva a cabo formando primero una imina de la fórmula:



mediante la condensación de los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb), y removiendo agua, y luego seguido por la reducción de un compuesto de la fórmula (IIc') en la presencia de un agente reductor.

15 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el paso (b) se lleva a cabo agregando primero un compuesto de la fórmula (IIc) a un compuesto de la fórmula (IId), y luego agregando lentamente una cantidad sub-estequiométrica de una base en relación con el compuesto de la fórmula (IId).

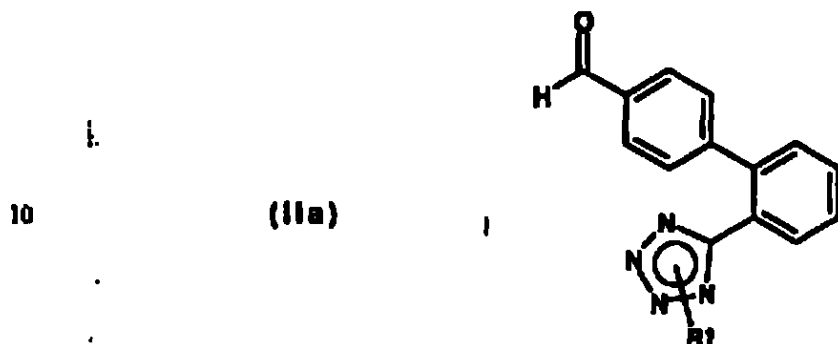
20 6. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



71
68

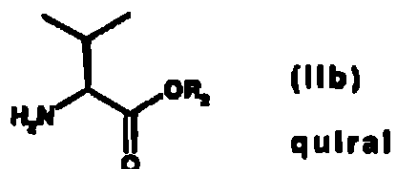
en donde R_1 representa hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, y R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo,

3 el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):



o una sal del mismo, en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:

15



20 o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo las condiciones de una aminación reductiva.

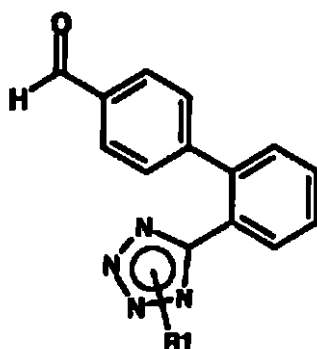
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):

25

72
64

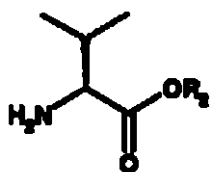
5

(IIa)



10

o una sal del mismo, en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, con un compuesto de la fórmula:



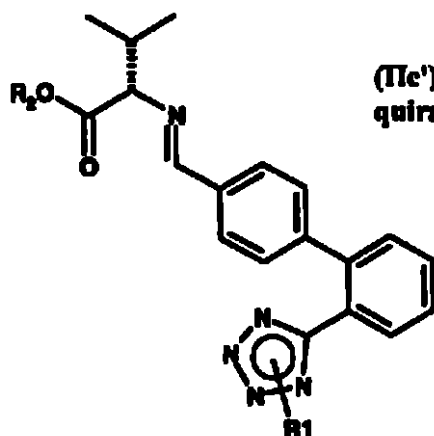
(IIb)

quiral

15

o una sal del mismo, en donde R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, mientras que se elimina agua, y reducir un compuesto resultante de la fórmula (IIc'):

20



(IIc')

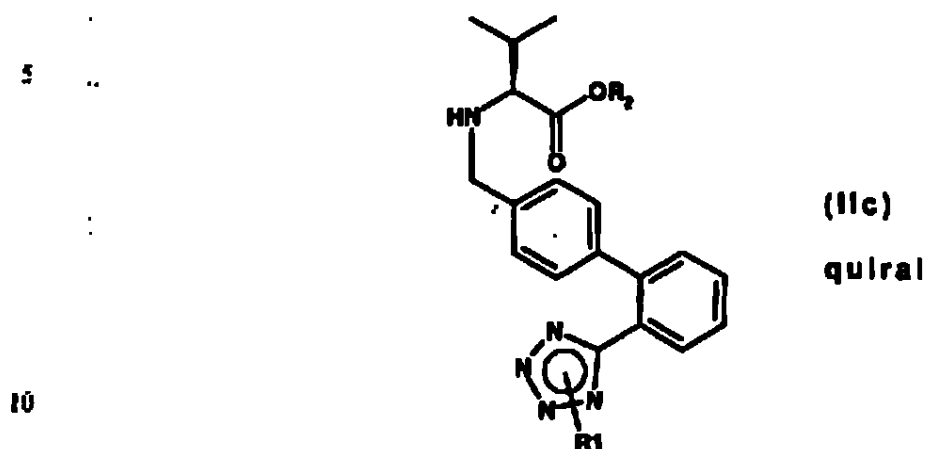
quiral

25

78
 20

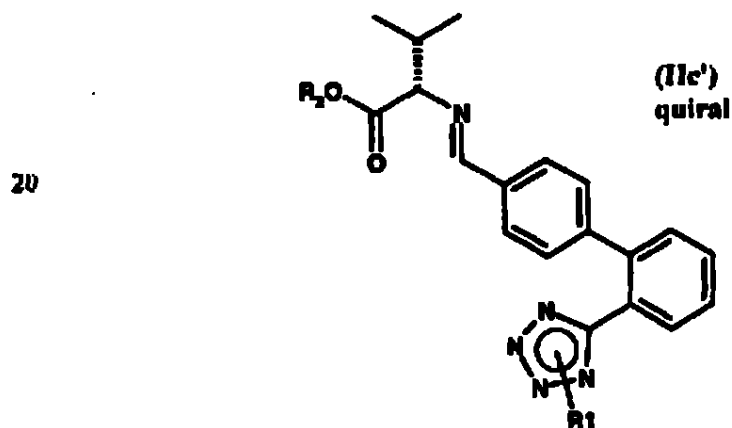
en la presencia de un agente reductor.

8. Un compuesto de la fórmula:



en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de
 tetrazol, y R_2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo,
 excluyendo un compuesto de la fórmula (IIc) en donde R_1 es etilo y
 15 R_2 es tritilo.

9. Un compuesto de la fórmula:

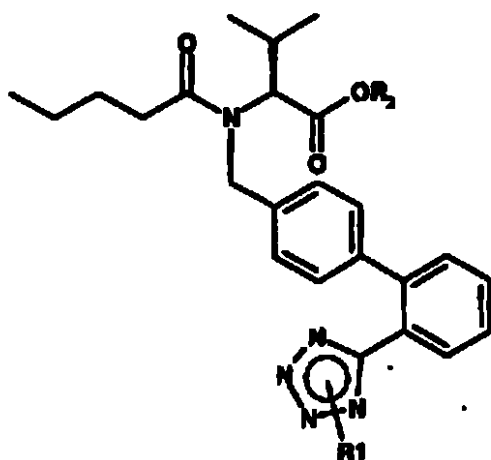


en donde R_1 es hidrógeno o un grupo protector de

71

tetrazol, y R_2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo.

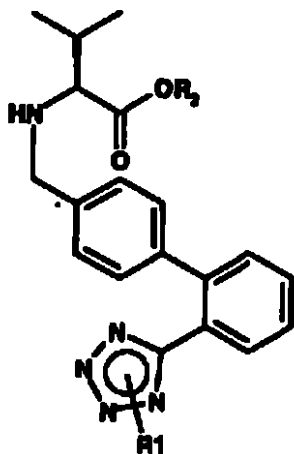
10. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



(IIa)
quiral

en donde R_1 representa hidrógeno o un grupo protector de tetrazol, y R_2 representa hidrógeno o un grupo protector de carboxilo,

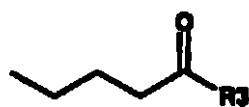
el cual comprende acilar un compuesto resultante de la fórmula (IIc):



(IIc)
quiral

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula

(IId):



(IId)

en donde R_3 es un grupo activador.

10

15

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 10543
International Application No.22 SEP 2003
International Filing Date

(22.09.2003)

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32676A

Box No. I TITLE OF INVENTION Process for the Manufacture of Organic Compounds	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	
State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	
State (that is, country) of residence: AT	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DENNI-DISCHERT, Donatienne 39, rue des clefs 68000 Colmar FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HIRT, Hans Sonnenweg 23 4153 Reinach CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) NEVILLE, Dan Froburgstrasse 25 4052 Basel CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IE	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SEDELMEIER, Gottfried Erlenweg 11 79227 Schallstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SCHNYDER, Anita Aeussere Baselstrasse 391 4125 Riehen CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DERRIEN, Nadine 12 rue du Maréchal Joffre 68330 Huningue FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) KAUFMANN, Daniel Im Wilacker 21 4106 Therwil CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AL Albania | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ KE Kenya | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LR Liberia | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CN China | ☐ LS Lesotho | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TR Turkey |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☐ MG Madagascar | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☐ MW Malawi | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ ES Spain | ☐ MZ Mozambique | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |
| ☐ GM Gambia | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ EG Egypt

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
item (1) 23 September 2002 (23.09.02)	0222056.4	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

82
79

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a) in paper form, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet		1
request (including declaration sheets)	7	2. ☒ original separate power of attorney		1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	36	3. ☐ original general power of attorney		
claims	7	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171		2
abstract	1	5. ☐ statement explaining lack of signature		
drawings		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)		1
Sub-total number of sheets	51	7. ☐ translation of international application into (language):		
sequence listings		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		
tables related thereto		9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)		
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):		
Total number of sheets	51	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		
		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column		
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)		
(i) ☐ sequence listings		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		
(ii) ☐ tables related thereto		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)		
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		
(i) ☐ sequence listings		11. ☐ other (specify):		
(ii) ☐ tables related thereto				
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the				
☐ sequence listings:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application:		English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

16.09.2003

In the name of the applicants
The representative

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	22 SEP 2003 (22.09.03)	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

82
80

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
1^o de Abril del 2004 (01.04.2004)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/026847 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: C07D 257/04

(74) Agente: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP2003/010543

(22) Fecha de Presentación Inter.: 22 de Septiembre del 2003
(22.09.2003)

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
0222056.4 23 de Septiembre del 2002 (23.09.2002) GB

(84) Estados Designados (regional): patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Publicada:
- Con informe de búsqueda internacional
- antes del término del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en caso de recibir las enmiendas

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): DENNIDISCHERT, Donatienne [FR/FR]; 39 rue des Clefs, F-68000 Colmar (FR). HIRT, Hans [CH/CH]; Sonnenweg 23, CH-4153 Reinach (CH). NEVILLE, Dan [IE/CH]; Froburgstrasse 25, CH-4052 Basel (CH). SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). SCHNYDER, Anita [CH/CH]; Acusserer Baselstrasse 391, CH-4125 Riehen (CH). DERRIEN, Nadine [FR/FR]; 12 rue du Maréchal Joffre, F-68330 Illnangue (FR). KAUFMANN, Daniel [CH/CH]; Im Wilacker 21, CH-4106 Therwil (CH).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: PROCESO PARA LA FABRICACION DE VALSARTAN

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de Valsartan, un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB; también denominado antagonista del receptor de angiotensina II ó antagonista del receptor AT₁), y sales del mismo, a intermediarios novedosos, y a los pasos del proceso.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/026847 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 257/04**

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/010543

(22) International Filing Date:
22 September 2003 (22.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0222056.4 23 September 2002 (23.09.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG [CH/CH]**; Lichtstasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]**; Brunner Strasse 59, I-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DENNI-DISCHERT, Donatienne [FR/FR]**; 39 rue des Clefs, F-68000 Colmar (FR). **HIRT, Hans [CH/CH]**; Sonnenweg 23, CH-4153 Reinach (CH). **NEVILLE, Dan [IE/CH]**; Frobürgstrasse 25, CH-4052 Basel (CH). **SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]**; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt

(DE). **SCHNYDER, Anita [CH/CH]**; Aeussere Baselstrasse 391, CH-4125 Riehen (CH). **DERRIEN, Nadine [FR/FR]**; 12 rue du Maréchal Joffre, F-68330 Huningue (FR). **KAUFMANN, Daniel [CH/CH]**; Im Wilacker 21, CH-4106 Therwil (CH).

(74) Agent: **GRUBB, Phillip**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF VALSARTAN**

(57) Abstract: The present invention relates to a process for the manufacture of Valsartan, an angiotensin receptor blocker (ARB; also called angiotension II receptor antagonist or AT1 receptor antagonist) and salts thereof, to novel intermediates and process steps.

WO 2004/026847 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32676A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/10543	International filing date (day/month/year) 22/09/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/09/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ the International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International search was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the International application in written form.
- ☐ filed together with the International application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.
- ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF VALSARTAN

5. With regard to the abstract,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ because this figure better characterizes the invention.
- ☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/10543

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a process for the manufacture of Valsartan, an angiotensin receptor blocker (ARB; also called angiotension II receptor antagonist or AT1 receptor antagonist) and salts thereof, to novel intermediates and process steps.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D257/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 443 983 A (CIBA GEIGY AG) 28 August 1991 (1991-08-28) cited in the application see title compound 55a) and step 55b) ---	8,10
A	US 5 468 867 A (FISHER LAWRENCE E ET AL) 21 November 1995 (1995-11-21) see scheme on columns 5 and 6 ---	1-10
A	CRAMER ET AL.: "Prospective identification of biologically active structures by topomer shape similarity searching" J. MED. CHEM., vol. 42, 1999, pages 3919-3933, XP002149047 see figure 5 on page 3923 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2004

Date of mailing of the international search report

27/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, L

88/85

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-10 (part)

Present claims 1-10 relate to a process and compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely wherein R1 is a "tetrazole protecting group", R2 is a "carboxy protecting group" and R3 is an "activating group". The claims cover all processes and compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of processes and compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the process and compounds by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the process and compounds wherein R1, R2 and R3 are as defined in the description on pages 5-6.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/10543

89
46

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-10 (part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10543

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0443983	A	28-08-1991	AT 134624 T	15-03-1996
			AU 644844 B2	23-12-1993
			AU 7115191 A	22-08-1991
			CA 2036427 A1	20-08-1991
			CA 2232775 A1	20-08-1991
			CY 1978 A	05-09-1997
			DE 59107440 D1	04-04-1996
			DK 443983 T3	18-03-1996
			EP 0443983 A1	28-08-1991
			ES 2084801 T3	16-05-1996
			FI 910747 A	20-08-1991
			FI 980787 A	06-04-1998
			GR 3019155 T3	31-05-1996
			HK 219996 A	03-01-1997
			HU 61271 A2	28-12-1992
			HU 220073 B	28-10-2001
			IE 910548 A1	28-08-1991
			IL 97219 A	08-12-1995
			JP 2749458 B2	13-05-1998
			JP 4235149 A	24-08-1992
			KR 171409 B1	01-02-1999
			LU 90100 A9	25-09-1997
			LU 90362 A9	10-05-1999
			LV 5773 A4	20-12-1996
			MX 24598 A	28-02-1994
			NO 910630 A	20-08-1991
			NZ 237126 A	25-11-1994
			PH 30484 A	28-05-1997
			PT 96799 A ,B	31-10-1991
			US 5965592 A	12-10-1999
			US 5399578 A	21-03-1995
			ZA 9101179 A	27-11-1991
US 5468867	A	21-11-1995	AU 2607195 A	21-12-1995
			BR 9507900 A	16-09-1997
			CA 2191575 A1	07-12-1995
			CN 1149294 A ,B	07-05-1997
			EP 0760814 A1	12-03-1997
			IL 113877 A	27-12-1998
			JP 10501229 T	03-02-1998
			WO 9532961 A1	07-12-1995
			ZA 9504305 A	26-11-1996

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32676	
International application No. PCT/EP 03/10543	International filing date (day/month/year) 22 september 2003 (22.09.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 23 september 2002 (23.09.02)	
Title of invention PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF VALSARTAN			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) DENNI-DISCHERT, Donatienne 39, rue des clefs 68000 Colmar.			
State (that is, country) of nationality: FR		State (that is, country) of residence: FR	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HIRT, Hans
Sonnenweg 23
4153 Reinach
CH

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

NEVILLE, Dan
Froburgstrasse 25
4052 Basel
CH

State (that is, country) of nationality:
IEState (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SEDELMEIER, Gottfried
Erlenweg 11
79227 Schallstadt
DE

State (that is, country) of nationality:
DEState (that is, country) of residence:
DE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SCHNYDER, Anita
Aeussere Baslerstrasse 391
4125 Riehen
CH

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CH☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

DERRIEN, Nadine
12, rue du Maréchal Joffre
68330 Huningue
FR

State (that is, country) of nationality:
FR

State (that is, country) of residence:
FR

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KAUFMANN, Daniel
Im Wilacker 21
4106 Therwil
CH

State (that is, country) of nationality:
CH

State (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

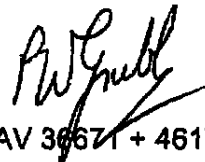
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): Requ. for det. prelim. examination |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



30.03.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
- ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

96
93

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/10543	For International Preliminary Examining Authority use only																		
Applicant's or agent's file reference 4-32676	Date stamp of the IPEA																		
Applicant Novartis AG et al.																			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">1. Preliminary examination fee</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">EUR 1530.--</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">P</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td>2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)</td> <td style="text-align: right;">EUR 129.--</td> <td style="text-align: center;">H</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td>3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box</td> <td style="text-align: right;">EUR 1659.--</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">TOTAL</td> <td></td> </tr> </table>		1. Preliminary examination fee	EUR 1530.--	P				2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 129.--	H				3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659.--			TOTAL	
1. Preliminary examination fee	EUR 1530.--	P																	
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 129.--	H																	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659.--																		
	TOTAL																		
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):										
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash																		
☐ cheque	☐ revenue stamps																		
☐ postal money order	☐ coupons																		
☐ bank draft	☐ other (specify):																		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>30.03.04</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>H. Bumer</u> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>30.03.04</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>H. Bumer</u>																
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>30.03.04</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>H. Bumer</u>																		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32676	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/10543	International filing date (day/month/year) 22.09.2003	Priority date (day/month/year) 23.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D257/04		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.04.2004	Date of completion of this report 07.12.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L. Telephone No. +49 89 2399-7078 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/10543**

28
95

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-36 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

2A
9/6

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/10543**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-7, 9
	No: Claims	8,10
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-7,9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations



see separate sheet



100
97**Re Item V****1 Prior art**

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 443 983

D2: US-A-5 468 867

D3: J. MED. CHEM., 1999, vol. 42, pages 3919-3933

2 Novelty

2.1 D1 discloses one compound which fall within the scope of present claim 8 (see title compound of example 55 a) on page 35 and is therefore prejudicial to the novelty of present claim 8. D1 equally discloses the acylation of said compound with valeroylchloride (see 55 b) on page 35 and is therefore prejudicial to the novelty of present claim 10.

2.2 Novelty is not affected by D2-D3 which disclose neither the process claimed in claims 1-7 and 10 nor the intermediates claimed in claims 8 or 9.

3 Inventive step

3.1 The present application relates to a process and intermediates thereof for the preparation of Valsartan consisting of the following steps:

step a): IIa + IIb $\square$ IIc

step b): IIc + IIId $\square$ IIe

step c): IIe $\square$ I

Step a) consists in reacting aldehyde IIa with chiral amine IIb using reductive amination conditions with or without in-situ reduction of the formed imine (compare claim 1 and claim 4). Closest prior art D1 discloses a similar preparation which differs however in that it uses the corresponding benzyl bromide of aldehyde IIa as starting material. Said benzyl bromide is displaced with a chiral amine (see reaction 55a in D1, page 35). No hint can be found in the prior art which would indicate such modification to the skilled person. Inventive step is therefore acknowledged for st p

101
96

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP 03/10543

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

a). Accordingly, claims 1-7 meet the requirements of Article 33(3) PCT.

3.2 Claims 8 and 9 relate to intermediates of the above mentioned process. Said intermediates in case they are novel (see item 2.1) are considered inventive in view of their contribution to the inventive step of the overall process.

04.08.2004
4 -32676A
Dirk Hillebrand

OFFACT
PCT
EP03/10543

Corporate Intellectual Property				
- 7. Mai 2004				
F/F	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)		04.05.2004
Applicant's or agent's file reference 4-32676		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/EP 03/10543	International filing date (day/month/year) 22.09.2003	Priority date (day/month/year) 23.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D257/04		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This written opinion is the **first** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 23.01.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L Formalities officer (incl. extension of time limits) Siefert, A Telephone No. +49 89 2399-2469
--	---



103
100

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/10543

I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-36 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

104
101

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/10543**

Novelty (N)	Claims	1-7(Y), 8(N), 9(Y), 10(N)
Inventive step (IS)	Claims	1-7(Y), 9(Y)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10 (Y)

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re item V

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 443 983

D2: US-A-5 468 867

D3: J. MED. CHEM., 1999, vol. 42, pages 3919-3933

2 Novelty

2.1 D1 discloses one compound which fall within the scope of present claim 8 (see title compound of example 55 a) on page 35 and is therefore prejudicial to the novelty of present claim 8. D1 equally discloses the acylation of said compound with valeroylchloride (see 55 b) on page 35 and is therefore prejudicial to the novelty of present claim 10.

2.2 Novelty is not affected by D2-D3 which disclose neither the process claimed in claims 1-7 and 10 nor the intermediates claimed in claims 8 or 9.

3 Inventive step

3.1 The present application relates to a process and intermediates thereof for the preparation of Valsartan consisting of the following steps:

step a): IIa + IIb $\rightarrow$ IIc

step b): IIc + IId $\rightarrow$ IIe

step c): IIe $\rightarrow$ I

Step a) consists in reacting aldehyde IIa with chiral amine IIb using reductive amination conditions with or without in-situ reduction of the formed imine (compare claim 1 and claim 4). Closest prior art D1 discloses a similar preparation which differ however in that it uses the corresponding benzyl bromide of aldehyde IIa as starting material. Said benzyl bromide is displaced with a chiral amine (see reaction 55a in

106
103

D1, page 35). No hint can be found in the prior art which would indicate such modification to the skilled person. Inventive step is therefore acknowledged for step a). Accordingly, claims 1-7 meet the requirements of Article 33(3) PCT.

3.2 Claims 8 and 9 relate to intermediates of the above mentioned process. Said intermediates in case they are novel (see item 2.1) are considered inventive in view of their contribution to the inventive step of the overall process.

107 104

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85827433 CB388CC0 Folios: 163
Fecha (ACD): 2005-03-29 16:18:32
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2826 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M. Neva

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 27433

Fecha: 24 de mayo de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,

del folio 90.843 al folio 90.850 del libro de

Protocolo N° 311, obra el poder N° 17.388

conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)

(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea -

Suiza al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o

IGNACIO ESCOBAR

URIBE

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistír y sustituir SI.

Revisado 202027

106

Folio . **109**

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

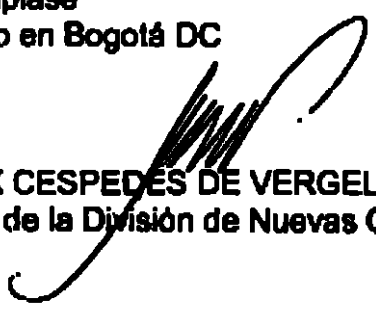


REFERENCIA:	Radicación No.	05 - 27433
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/010543
	Fecha limite inicio fase Nacional	23 - 04 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	380
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase
Dado en Bogotá DC

09 JUN. 2005


ALIX CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indicar el número de radicación consignado en el sticker

Sede Central: Carrera 13 No. 27-40, Pisos 2, 5, 7 y 10
Cincocentros 3, Bogotá Fax: 3 905220
Sede CAN: 1r 41A No. 30, 3153265 ext 64
Fax: 3 505220 Línea Voz 910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: inform@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia