



No. 12-068973- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:37:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE COMPUESTOS
ORGÁNICOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 26 de Abril de 2012

P2012/000043

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000043

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 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/066041Fecha Octubre 25, 2010Publicación Internacional No. WO 2011/051213Fecha Mayo 05, 2011

6

Título (54) **PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS**Clasificación Internacional (51) C07C 253/30; C07D 257/04.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Octubre 27, 2009

(31) Número de
Solicitud

09174264.3

9

Comprobante de pago No. 12-Fecha Abril de 2012

☐

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102832.

☐

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 del 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. Búsqueda Internacional

☐

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/066041

Gottfried SEDELMEIER

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Florian Andreas RAMPF

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Dominique GRIMLER

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0040903
		Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS				NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **CINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-068973- -00000-0000
Fecha: 2012-04-26 16:37:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
(Licencia 376 - 1993 Minjusticia)

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

9

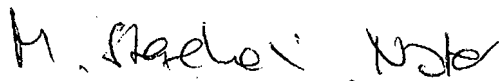
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *off. Verw.*

4. and certified by the seal of the *Chancery*

Certified *10. Aug. 2006*

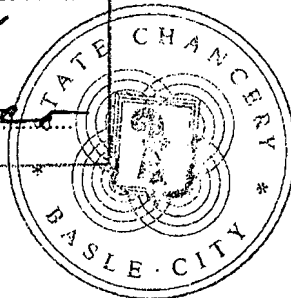
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *10491 18.584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from SEDELMEIER, Gottfried to NOVARTIS AG, dated 23 September 2010 (23.09.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from RAMPF, Florian Andreas to NOVARTIS AG, dated 24 September 2010 (24.09.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GRIMLER, Dominique to NOVARTIS AG, dated 24 September 2010 (24.09.2010)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 May 2011 (05.05.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/051213 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 253/30 (2006.01) C07D 257/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/066041

(22) International Filing Date:
25 October 2010 (25.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09174264.3 27 October 2009 (27.10.2009) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SEDELMEIER, Gottfried** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RAMPF, Florian Andreas** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GRIMLER, Dominique** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: **CHEFFRIES, Charles**; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ORGANIC COMPOUNDS

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

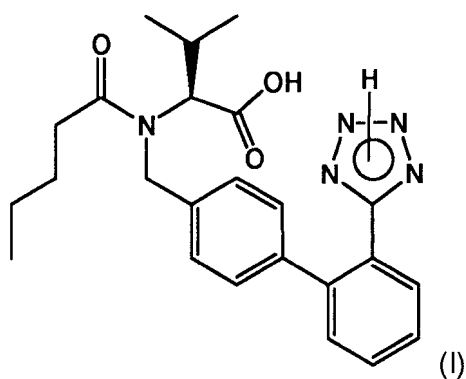
WO 2011/051213 A1

Process for the Manufacture of Organic CompoundsField of the invention

The invention relates to novel processes, novel process steps and novel intermediates useful in the synthesis of valsartan.

Background of the invention

The present invention relates to processes for the preparation of valsartan. Valsartan, i.e. (S)-N-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, is an angiotensin II receptor antagonists used e.g. for the treatment of hypertension and that has the following structure:



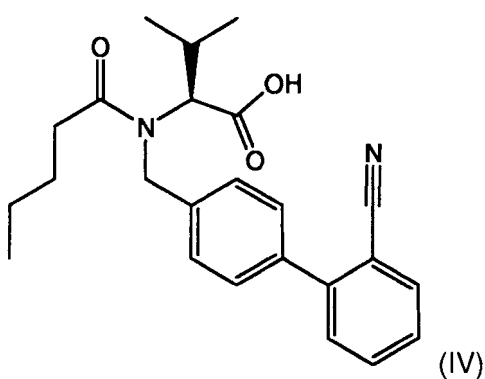
(I)

Valsartan and its synthesis are described in EP-A-0443983 and US 5399578, in particular Examples 16, 37 and 54 thereof.

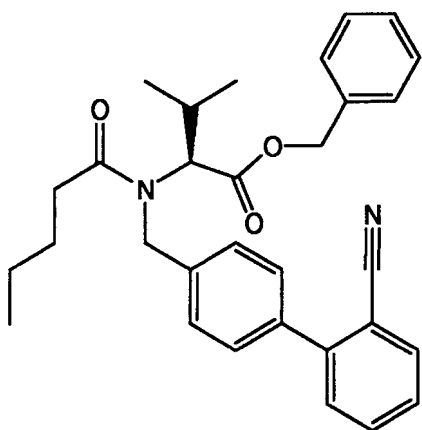
One of the key structural elements of valsartan is its tetrazole moiety. Various methods of preparing tetrazoles are described in the literature. For example, it is known in the art that tetrazole derivatives can be prepared by reacting a cyano group with an azide reagent, that is a process which involves a [3+2] cycloaddition reaction leading to the formation of 5-substituted tetrazoles. For example, EP 0536400 describes the preparation of a tetrazole compound by reacting a cyano group with hydrazoic acid or a salt thereof, such as metal salts, for example, alkali or earth alkali metal salts, (eg.

sodium azide, potassium azide, calcium azide, magnesium azide, aluminium azide or tin azide) and salts with organic bases (eg. tetramethylguanidinium azide). It is also known that tetrazoles can be prepared, for example as described in US 4,874,867, by reacting a cyano group with an organotin azide. Tetrazole forming methods which use organotin azides need special care in production processes because of ecological problems, and require a significant amount of additional process steps to recycle them from the wastewater and remove them from the desired tetrazole product, thereby additionally increasing the production costs. An environmentally friendly alternative to the use of organotin azides is the use trialkylammonium azides or tetraalkylammonium azides, however when using such reagents volatile sublimates may form in the reaction reactors, which have the risk of explosion and are therefore not easy to handle in large scale production.

There is a strong need to develop new tetrazole-forming process variants, that avoid the above-mentioned disadvantages. Organoboron azides and organoaluminium azides have been shown to offer an attractive alternative to organotin azides in [2+3]cycloadditions with nitrites to form tetrazoles. Said boron and aluminium compounds, in particular said aluminium compounds, are available in considerably large scales and are inexpensive. In particular, as described in WO 2005/014602, these azides are useful in a process for producing valsartan comprising reacting a compound of formula (IV), or an ester thereof,



wherein a preferred ester of a compound of formula (IV) is, for example a benzyl ester thereof, having the formula (III-a)



(III-a).

Thus, one embodiment of the tetrazole-forming methodology described in WO 2005/014602 relates to a one-pot process wherein by the use of a single azide reagent two reaction steps take place: the conversion of an ester moiety into an acid moiety and the conversion of a cyano group into a tetrazole. A one-pot process involves the happening of two or more reaction steps without isolation of the intermediate species. Therefore, they are industrially advantageous synthetic methods because they reduce work-up steps, thus reducing the quantity of solvents required and the time and labor required between consecutive manufacture process steps.

In the above-mentioned one-pot process, it is observed that the conversion of the ester moiety into the acid moiety leads to acyl-azide by-products, which in turn may form isocyanate and/or carbamate by-products. The conversion of an alkyl ester moiety into an acyl-azide in the presence of an organoaluminiumazide reagent is also known to the skilled person from literature references such as Tetrahedron Letters, 1994, 35, 4947. The formation of acyl-azide by-products is undesirable because they are formed at the expense of a decrease yield of the desired product. Thus, the object of the present invention is to provide an alternative process for preparing valsartan that has many of

the advantages of the process described in WO 2005/014602 but that avoids the formation of said by-products.

It is found that the present invention meets the objective and thus provides a method to convert an ester of a compound of formula (IV), preferably an ester as described below, into valsartan. Accordingly, the process according to the present invention shows one or more of the following advantages: (1) it does not require a process step wherein an organotin azide is used and therefore it is environmentally friendly; (2) it does not require a process step wherein an expensive transition metal catalyst, such as Pd/C, is used for the deprotection of an ester, such as a benzyl ester; (3) it is economically attractive; (4) it may be carried out on a large scale; (5) it may be optionally carried out in a one-pot fashion thus reducing the time and labor required for procedures such as isolation of intermediate products and solvent replacement; (6) it affords enantiomerically pure target products; and (7) it avoids the formation of the above-mentioned side products. Thus, the preparation methods of the present invention are advantageous for the industrial preparation of valsartan.

Summary of the Invention

During an investigation into one-pot processes to prepare valsartan, a novel method for converting the ester group of a compound of formula (III), as defined herein, into the free acid of formula (IV), as described above, was found. Namely, in one aspect, the present invention relates to the conversion of an ester group, such as a benzyl ester, into a free acid by the use of an organoaluminium halide reagent. The use of an organoaluminium halide reagent to effect such a chemical reaction provides many advantages, as explained hereinafter. Typically a benzyl ester is converted into a free acid under hydrogenation conditions (i.e. with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst, such a palladium catalyst). By using an organoaluminium halide reagent, the use of flammable hydrogen is avoided, no pressurized reactors are necessary and expensive transition metal catalysts are not needed. Moreover, the use of an organoaluminium halide reagent is advantageous both in terms of toxicity and costs.

In Tetrahedron Letters, 1979, 2793, it is reported that the inorganic compound AlCl_3 can effect the removal of a benzyl ester group to yield the free acid. Therefore, the finding that an organoaluminium halide can effect the conversion of an ester group into a free acid is new and, moreover, fully surprising. In addition, the use of an organoaluminium halide reagent provides means to prepare in-situ an organoaluminium azide reagent, and thus allows the subsequent conversion of a cyano group into a tetrazole group, without having to isolate the free acid intermediate. Therefore, in a further embodiment, the present invention also allows the preparation of valsartan via a one-pot process, wherein the use of an organoaluminium halide reagent effects the conversion of an ester group into an acid group and the use of an azide reagent, such as an organoaluminium azide reagent, preferably prepared in-situ from the organoaluminium halide reagent, effects the conversion of a cyano group into a tetrazole group.

Detailed Description of the Invention

Process for preparing compounds of formula (III), (IV) and (V), as defined herein below, have been described in the literature. For example, the preparation of a compound of formula (IV) has been described in the *Chinese Journal of Pharmaceuticals* **2001**, 32(9), 385 and in EP1533305A1. By using standard methods, known to the person skilled in the art, for example as described in Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, the compound of formula (III) can be converted into a compound of formula (IV) via an esterification reaction. In particular, the preparation of a compound of formula (IV), wherein R is benzyl, has been described in *Organic Process Research & Development* **2007**, 11, 892.

A. Use of an organoaluminium halide reagent to convert an ester group into a free acid

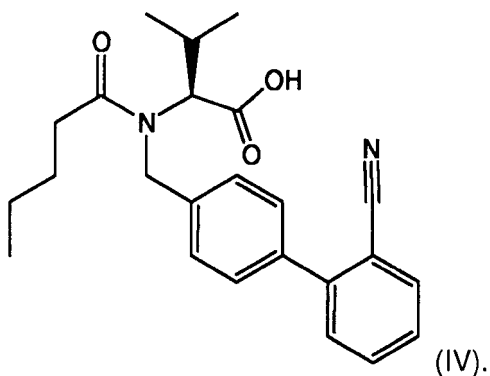
In one aspect, the present invention relates to the use of an organoaluminium halide of formula $\text{R}_5\text{R}_6\text{AlX}$ or R_5AlX_2

wherein R5 and R6 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen to convert an ester group into a free acid.

In particular, the present invention relates to the use of an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

wherein R5 and R6 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen to convert an ester group into a free acid, in particular, in a process for the manufacture

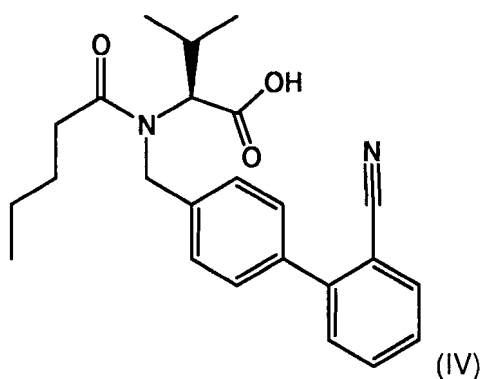
- of valsartan, or salt thereof; or
- of a compound of formula (IV), or salt thereof,



B. Conversion of an ester group into a free acid with an organoaluminium halide reagent

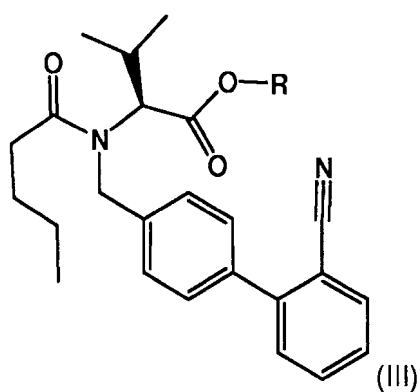
B. 1: Conversion of an ester group into a free acid in a cyano-containing compound

In another aspect, the invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula (IV) or salt thereof, such as an amine salt thereof,

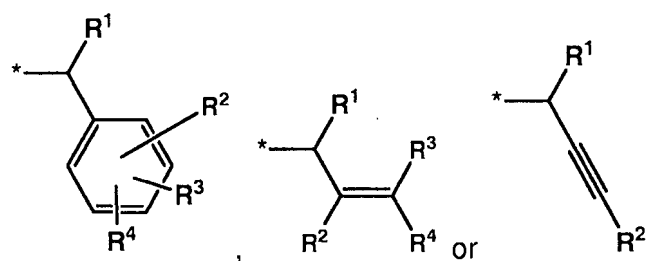


comprising

reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



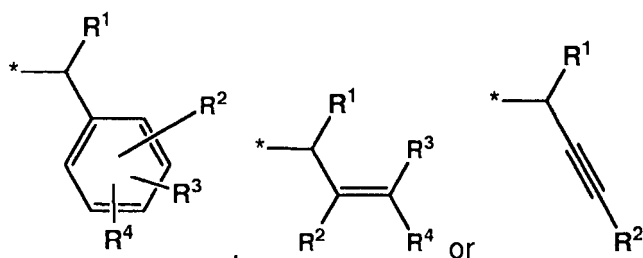
wherein R is C₁₋₇alkyl,



wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂ wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (IV).

In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (III) is

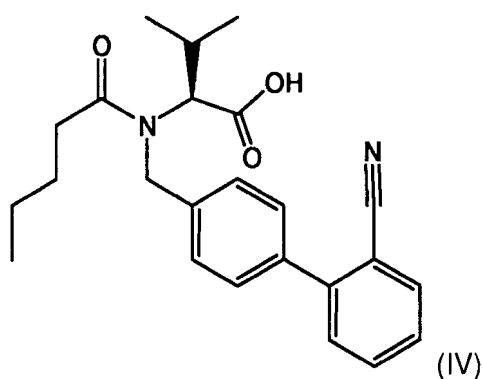


wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy.

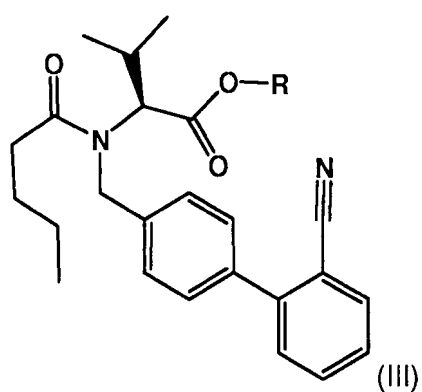
In particular, a process for the manufacture of a compound of formula (IV) or salt thereof,

such as an amine salt thereof,

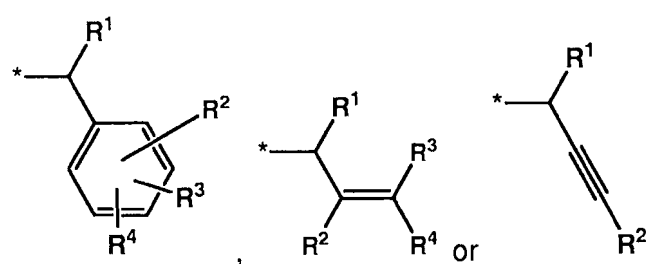


comprising

reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,

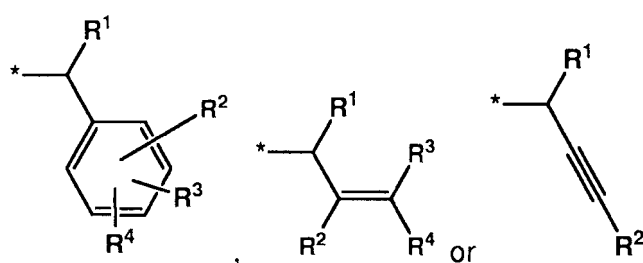


wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen, with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

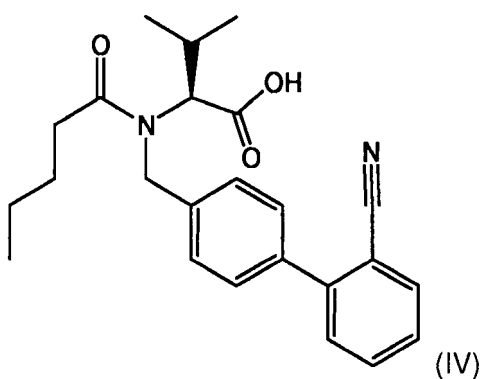
wherein R5 and R6 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (IV).

In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (III) is

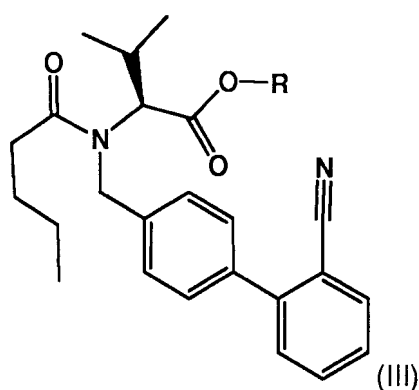


wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and R2, R3 and R4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen,

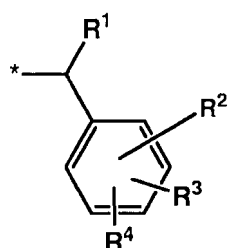
Preferably, a process for the manufacture of a compound of formula (IV) or salt thereof, such as an amine salt thereof,



comprising reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is



wherein R¹ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and

R², R³ and R⁴ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen or C₁₋₇alkoxy, most preferably hydrogen,

with an organoaluminium halide of formula R⁵R⁶AlX or R⁵AlX₂

wherein R⁵ and R⁶ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (IV).

Preferably, the group R, for any of the processes above detailed (i.e. section B. 1), is benzyl, p-methoxybenzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, more preferably benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, most preferably, benzyl.

In any of the processes above detailed (i.e. section B. 1), preferably, the organoaluminium halide is of formula R⁵R⁶AlX, wherein R⁵, R⁶ and X are as defined

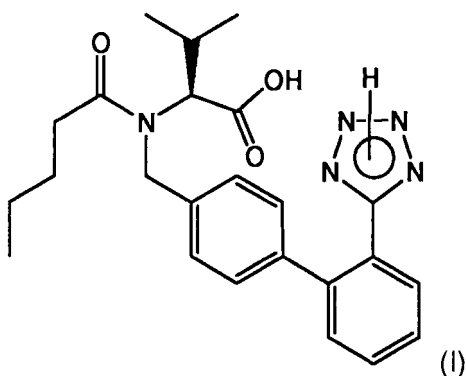
above, and is for example diethylaluminium chloride or dimethylaluminium chloride, most preferably diethylaluminium chloride.

The molar ratio of an organoaluminium halide, as described herein, to a compound of formula (III), as described herein, is for example 6:1, such as 5:1, preferably 4:1 or 3:1.

In any of the processes above detailed, the reaction temperature is preferably in the temperature range of from room temperature to the boiling point of the solvent, for example, a reaction temperature range is of from 20 °C to 170 °C, preferably, of from 60 °C to 130 °C.

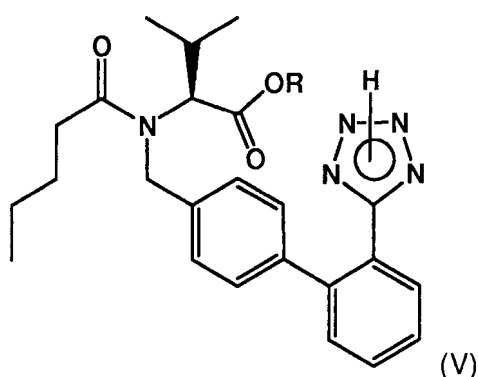
B. 2: Conversion of an ester group into a free acid in a tetrazole-containing compound: synthesis of valsartan

In a further aspect, the invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

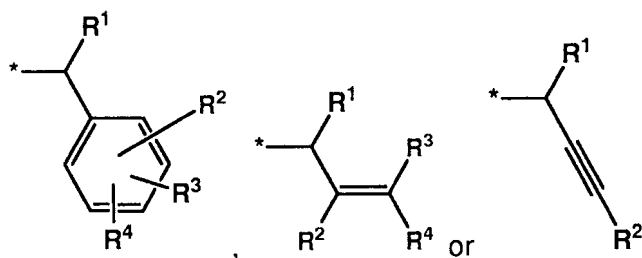


comprising

reacting a compound of formula (V), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



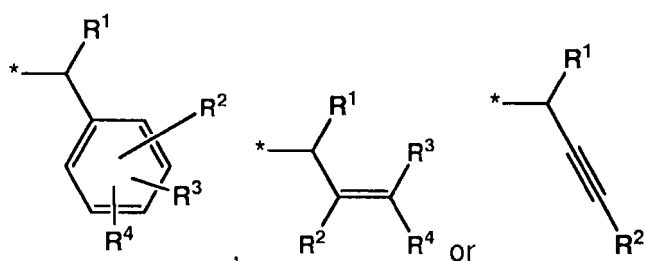
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy;

with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (I).

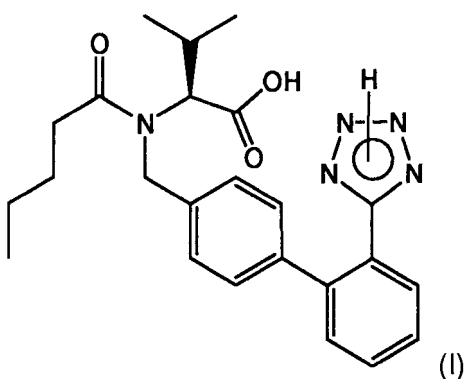
In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (V) is



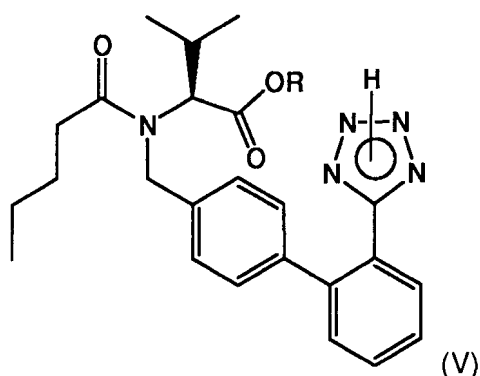
wherein R^1 is hydrogen, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{3-8} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C_{1-7} alkyl, halo- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halo- C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkoxy, halo- C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkyl- C_{1-7} alkoxy, halo- C_{1-7} alkyl- C_{1-7} alkoxy; and

R^2 , R^3 and R^4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{3-8} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C_{1-7} alkyl, halo- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halo- C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkoxy, halo- C_{1-7} alkoxy- C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkyl- C_{1-7} alkoxy, halo- C_{1-7} alkyl- C_{1-7} alkoxy.

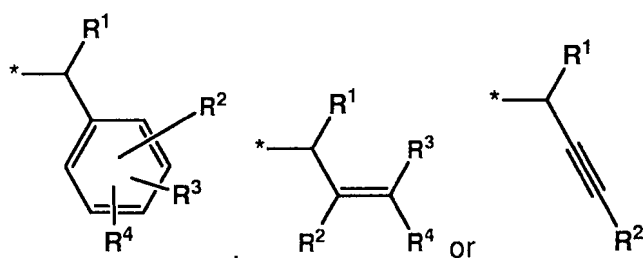
In particular, a process for the manufacture of a compound of formula (I) or salt thereof,



comprising
reacting a compound of formula (V), or salt thereof,

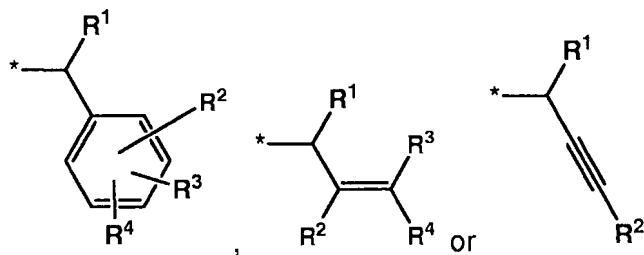


wherein R is C₁₋₇alkyl,



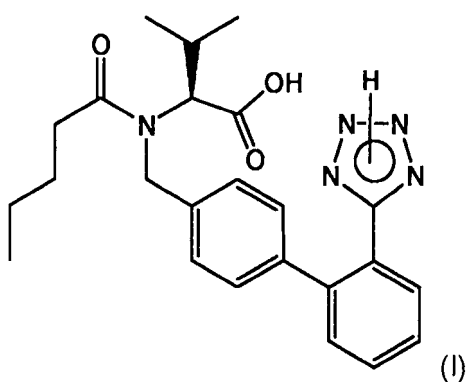
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and
 R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen,
 with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂
 wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen,
 to obtain the compound of formula (I).

In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (V) is

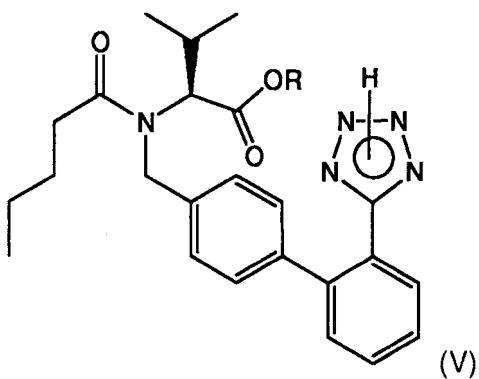


wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and
 R2, R3 and R4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen,

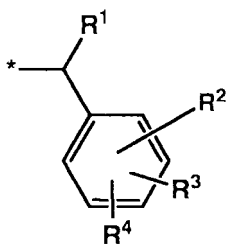
Preferably, a process for the manufacture of a compound of formula (I) or salt thereof,



comprising
 reacting a compound of formula (V), or salt thereof,



wherein R is



wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and
R2, R3 and R4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen or C₁₋₇alkoxy, most preferably hydrogen,
with an organoaluminium halide of formula R5R6AlX or R5AlX₂
wherein R5 and R6 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen,
to obtain the compound of formula (IV).

Preferably, the group R, for any of the processes above detailed (i.e. section B. 2), is benzyl, p-methoxybenzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, more preferably benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, most preferably, benzyl.

In any of the processes above detailed (i.e. section B. 2), preferably, the organoaluminium halide is of formula R5R6AlX, wherein R5, R6 and X are as defined above, and is for example diethylaluminium chloride or dimethylaluminium chloride, most preferably diethylaluminium chloride.

The molar ratio of an organoaluminium halide, as described herein, to a compound of formula (V), as described herein, is for example 6:1, such as 5:1, preferably 4:1 or 3:1.

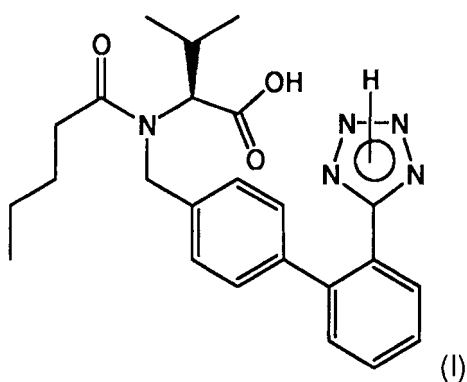
In any of the processes above detailed, the reaction temperature is preferably in the temperature range of from room temperature to the boiling point of the solvent, for example, a reaction temperature range is of from 20 °C to 170 °C, preferably, of from 60 °C to 130 °C.

C. Synthesis of valsatan via conversion of an ester group into a free acid with an organoaluminium halide reagent followed by conversion of a cyano group into a tetrazole.

C.1: Step-wise synthesis of valsartan

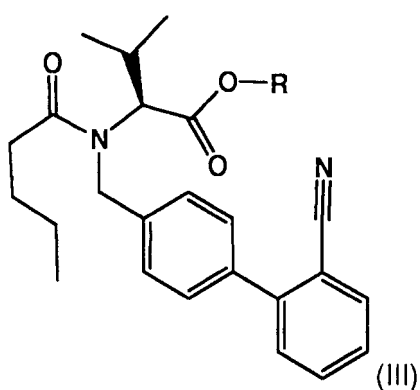
Another aspect of the present invention relates to a process for the manufacture of valsartan, wherein the conversion of an ester group into a free acid and the conversion of a cyano group into a tetrazole take place step-wise, i.e. in two separate steps with isolation of the intermediate species.

In another aspect, the invention relates to a step-wise process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

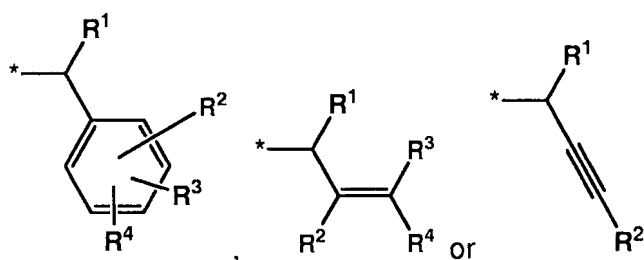


comprising the steps of

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



wherein R¹ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

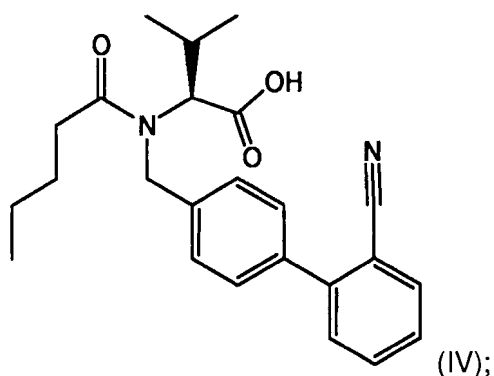
R², R³ and R⁴ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy;

with an organoaluminium halide of formula R⁵R⁶AlX or R⁵AlX₂

wherein R⁵ and R⁶ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen,

to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof,

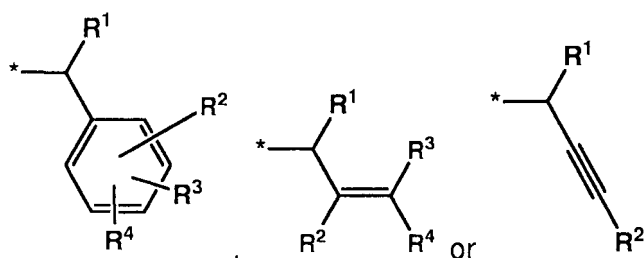
such as an amine salt thereof,



ii) treating the compound of formula (IV), or salt thereof, such as an amine salt thereof,

with an azide reagent to provide compound of formula (I).

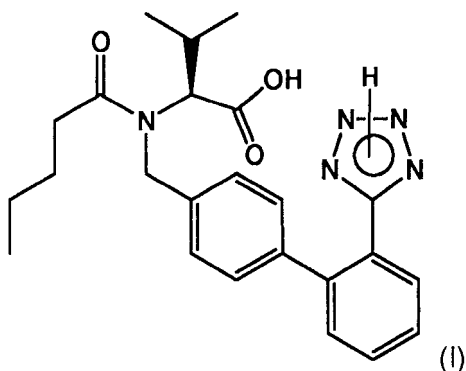
In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (III) is



wherein R¹ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

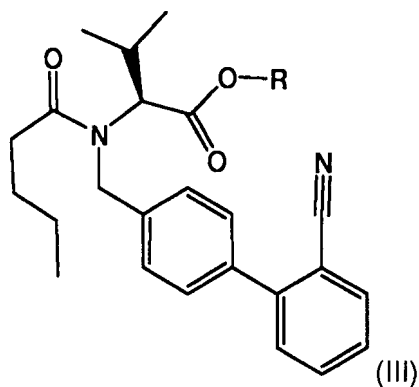
R², R³ and R⁴ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy.

In another aspect, the invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

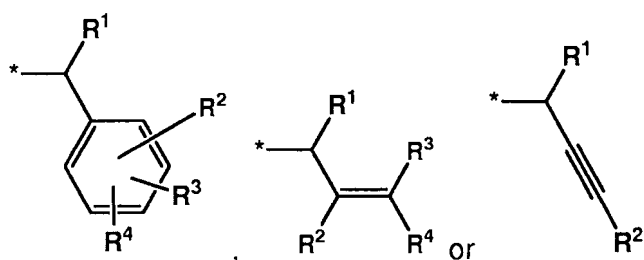


comprising

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and

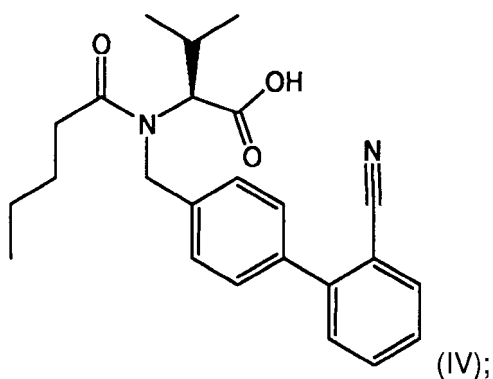
R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen,

with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen,

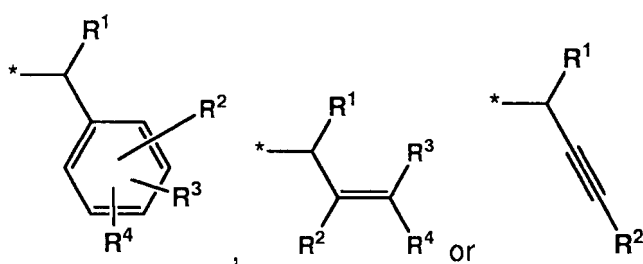
to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof,

such as an amine salt thereof,



ii) treating the compound of formula (IV), or salt thereof, such as an amine salt thereof, with an azide reagent to provide compound of formula (I).

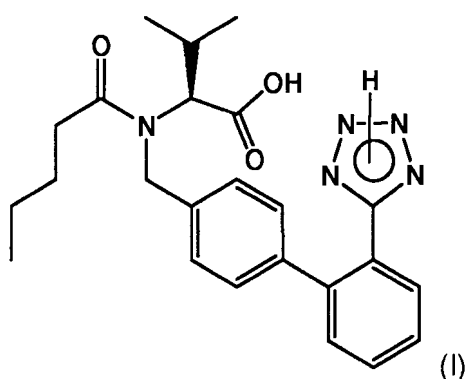
In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (III) is



wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and

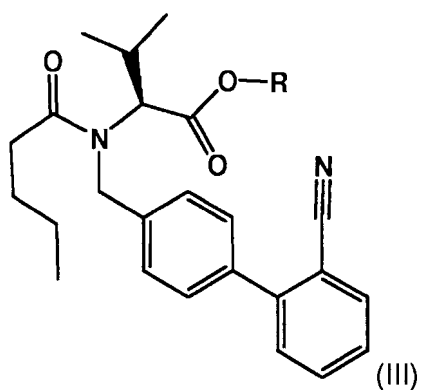
R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen,

In another aspect, the invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

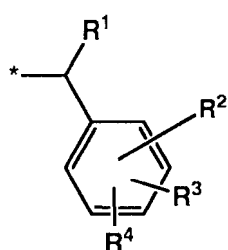


comprising

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R

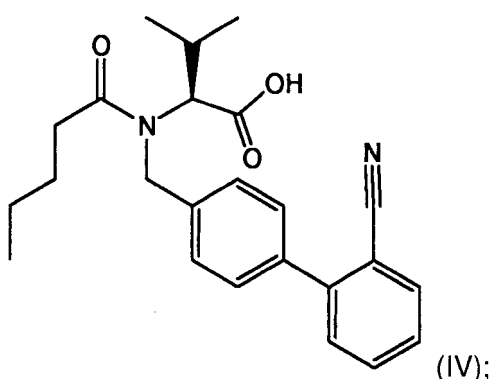


wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and

R2, R3 and R4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen or C₁₋₇alkoxy, more preferably hydrogen,

with an organoaluminium halide of formula R_5R_6AlX or R_5AlX_2

wherein R5 and R6 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof, such as an amine salt thereof,



ii) treating the compound of formula (IV), or salt thereof, such as an amine salt thereof, with an azide reagent to provide compound of formula (I).

Preferred azide reagents are, for example, metal salts of hydrazoic acid, such as alkali or earth alkali metal salts, (eg. lithium azide, sodium azide, potassium azide, calcium azide, magnesium azide, aluminium azide), salts of hydrazoic acid with organic bases (eg. tetramethylguanidinium azide), or an azide of formula R₇R₈MN₃ wherein M is boron or aluminium, preferably aluminium, R₇ and R₈ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₇alkyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₇alkyl, preferably C₁₋₇alkyl. In particular, the azide reagent is of formula R₇R₈MN₃ wherein M is aluminium or boron, preferably aluminium, R₇ and R₈ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₇alkyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₇alkyl, preferably C₁₋₇alkyl. Preferably, the azide reagent is diethylaluminium azide or dimethylaluminium azide, more preferably diethylaluminium azide.

Preferably, the group R, for any of the processes above detailed (i.e. section C. 1), is benzyl, p-methoxybenzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, more preferably benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, most preferably, benzyl.

In any of the processes above detailed (i.e. section C. 1), preferably, the organoaluminium halide is of formula R_5R_6AlX , wherein R_5 , R_6 and X are as defined above, and is for example diethylaluminium chloride or dimethylaluminium chloride, most preferably diethylaluminium chloride.

The molar ratio of an organoaluminium halide, as described herein, to a compound of formula (II), as described herein, is for example 6:1, such as 5:1, preferably 4:1 or 3:1..

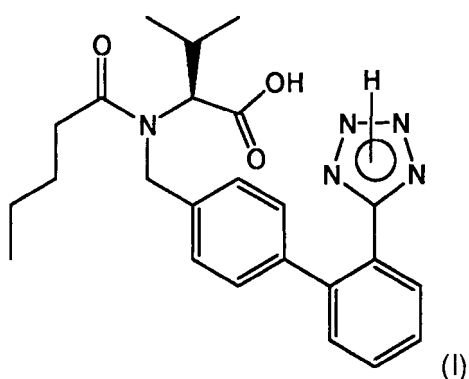
In any of the processes above detailed, the reaction temperature of step i) is preferably in the temperature range of from room temperature to the boiling point of the solvent, for example, a reaction temperature range is of from 20 °C to 170 °C, preferably, of from 60 °C to 130 °C.

In any of the processes above detailed, the reaction temperature of step ii) is preferably in the temperature range of from room temperature to the boiling point of the solvent, for example, a reaction temperature range is of from 20 °C to 170 °C, preferably, of from 60 °C to 130 °C.

C.2: One-pot synthesis of valsartan

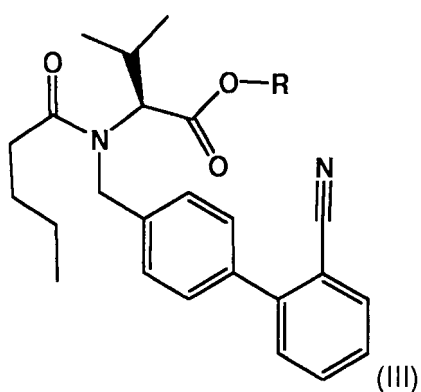
A further aspect of the present invention is related to a process for the manufacture of valsartan, wherein the conversion of an ester group into a free acid and the conversion of a cyano group into a tetrazole take place in a one-pot process.

In another aspect, the invention relates to a one-pot process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

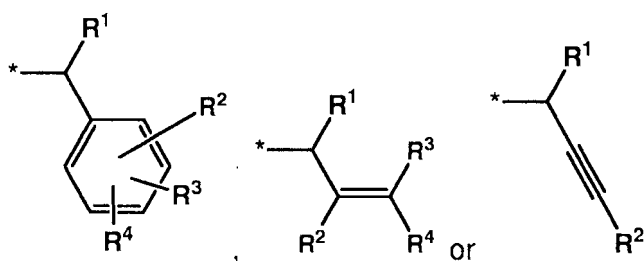


comprising

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,

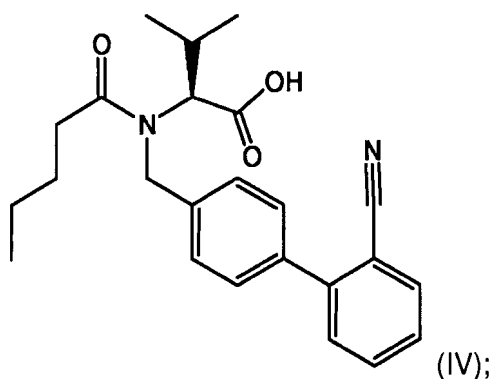


wherein R is C₁₋₇alkyl,



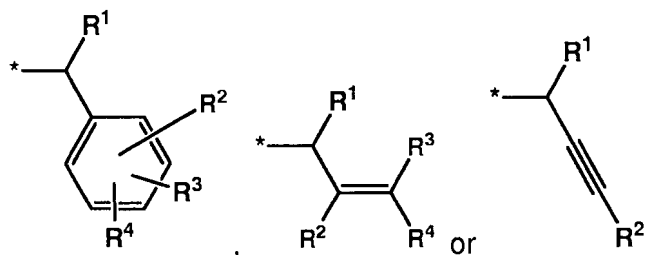
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂ wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof, such as an amine salt thereof,



ii) adding to the resulting reaction mixture of step i) an azide reagent to obtain the compound of formula (I).

In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (III) is

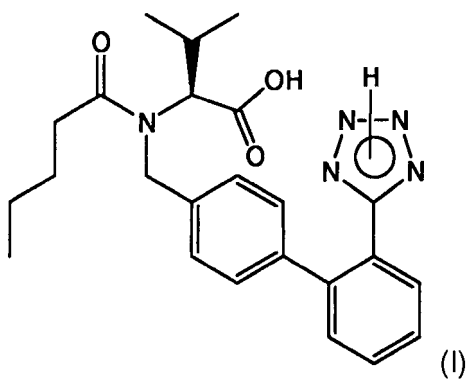


wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from ,

halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

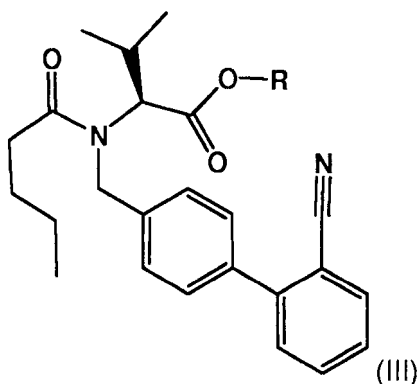
R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy.

In another aspect, the invention relates to a one-pot process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

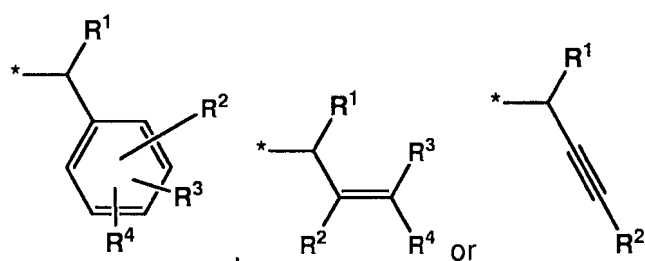


comprising

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



wherein R^1 is hydrogen, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{3-8} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, preferably hydrogen; and

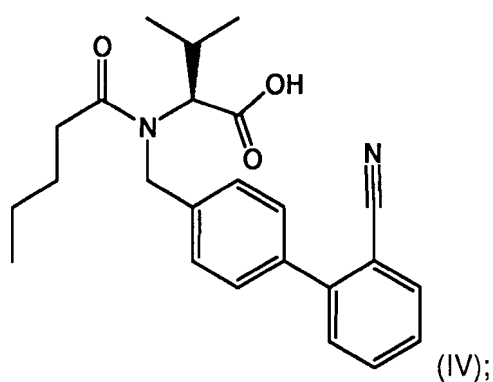
R^2 , R^3 and R^4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, C_{3-8} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, preferably hydrogen,

with an organoaluminium halide of formula R^5R^6AlX or R^5AlX_2

wherein R^5 and R^6 are, independently from one another, C_{1-7} alkyl, C_3-C_8 alkenyl, C_3-C_8 cycloalkyl or C_{6-10} aryl, preferably C_{1-7} alkyl, and X is halogen,

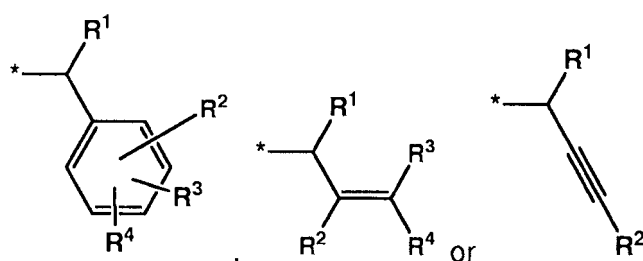
to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof,

such as an amine salt thereof,



ii) adding to the resulting reaction mixture of step i) an azide reagent to obtain the compound of formula (I).

In a preferred embodiment of the above process, the term R for the compound of formula (III) is



wherein R¹ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen; and

R², R³ and R⁴ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably hydrogen,

Preferred azide reagents are, for example, metal salts of hydrazoic acid, such as alkali or earth alkali metal salts, (eg. lithium azide, sodium azide, potassium azide, calcium azide, magnesium azide, aluminium azide), salts of hydrazoic acid with organic bases (eg. tetramethylguanidinium azide), or an azide of formula R⁷R⁸MN₃ wherein M is boron or aluminium, preferably aluminium, R⁷ and R⁸ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₇alkyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₇alkyl, preferably C₁₋₇alkyl. In particular, the azide reagent is of formula R⁷R⁸MN₃ wherein M is aluminium or boron, preferably aluminium, R⁷ and R⁸ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₇alkyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₇alkyl, preferably C₁₋₇alkyl. Preferably, the azide reagent is diethylaluminium azide or dimethylaluminium azide, more preferably diethylaluminium azide.

In a preferred embodiment, the azide reagent is of formula R⁷R⁸MN₃, wherein M is aluminium, R⁷ and R⁸ are as defined above, and is prepared in-situ by adding a metal salt of hydrazoic acid, for example alkali or earth alkali metal salts, (eg. lithium azide, sodium azide, potassium azide, calcium azide, magnesium azide or aluminium azide) to an organoaluminium halide reagent of formula R⁵R⁶MX, as defined herein. Preferably, said in-situ preparation takes place by adding the metal salt of hydrazoic acid to the reaction mixture of step i). In this preferred embodiment, the conversion of the organoaluminium halide reagent to the organoaluminiumazide reagent takes place at room temperature and the subsequent tetrazole formation reaction takes place with heating above room temperature, preferably, of from 60 °C to 130 °C, such as of from 90 °C to 130 °C. In this embodiment, an excess amount, for example an amount between

1.2 to 2 equivalents or an amount of 2 or more equivalents, of the azide reagent, preferably an amount of 2 or more equivalents may be used.

Preferably, the group R, for any of the processes above detailed (i.e. section C. 2), is benzyl, p-methoxybenzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, more preferably benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, most preferably, benzyl.

In any of the processes above detailed (i.e. section C. 2), preferably, the organoaluminium halide is of formula R_5R_6AlX , wherein R_5 , R_6 and X are as defined above, and is for example diethylaluminium chloride or dimethylaluminium chloride, most preferably diethylaluminium chloride.

The molar ratio of an organoaluminium halide, as described herein, to a compound of formula (III), as described herein, is for example 6:1, such as 5:1, preferably 4:1 or 3:1.

In any of the processes above detailed, the reaction temperature of step i) is preferably in the temperature range of from room temperature to the boiling point of the solvent, for example, a reaction temperature range is of from 20 °C to 170 °C, preferably, of from 60 °C to 130 °C.

In any of the processes above detailed, the reaction temperature of step ii) is preferably in the temperature range of from room temperature to the boiling point of the solvent, for example, a reaction temperature range is of from 20 °C to 170 °C, preferably, of from 60 °C to 130 °C, preferably of from 80 °C to 130 °C.

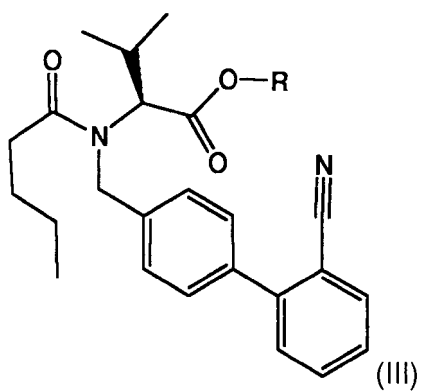
D. Novel and inventive compounds

In the processes shown above several novel and inventive compounds are involved. Consequently, further subjects of the present invention are the compounds shown below.

An amine salt of the compound of formula (IV) as defined herein.

A compound of formula (III), or salt thereof,

28



wherein R is benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, more preferably, benzyl.

Listed below are definitions of various terms used to describe the novel intermediates and synthesis steps of the present invention. These definitions, either by replacing one, more than one or all general expressions or symbols used in the present disclosure and thus yielding embodiments of the invention, in particular apply to the terms as they are used throughout the specification unless they are otherwise limited in specific instances either individually or as part of a larger group.

The term "C₁-C₂₀-" defines a moiety with up to and including maximally 20, especially up to and including maximally 7, carbon atoms, said moiety being branched (one or more times) or straight-chained and bound via a terminal or a non-terminal carbon.

The term alkyl, as a radical or part of a radical, defines a moiety with up to and including maximally 7, C₁₋₇alkyl, in particular up to and including maximally 4, C₁₋₄alkyl, carbon atoms, said moiety being branched (one or more times) or straight-chained and bound via a terminal or a non-terminal carbon. In particular, alkyl is, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, or tert-butyl; more preferably methyl.

halo-C₁-C₇-alkyl may be linear or branched and in particular comprises 1 to 4 C atoms, for example 1 or 2 C atoms. Examples are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2-chloroethyl and 2,2,2-trifluoroethyl.

Halo or halogen is fluoro, chloro, bromo or iodo, preferably fluoro, chloro or bromo, preferably chloro.

Alkenyl, being a radical or part of a radical, is a straight or branched (one or, if desired and possible, more times) carbon chain containing at least one double bond, and is, for example, C₃-C₂₀-alkenyl (such as C₃-C₈alkenyl). In particular, alkenyl is, for example, allyl, which is unsubstituted or substituted as described herein.

Alkynyl, being a radical or part of a radical, is a straight or branched (one or, if desired and possible, more times) carbon chain containing at least one triple bond, and is, for

28

example, C₃-C₂₀-alkynyl (such as C₃-C₇-alkynyl). In particular, alkynyl is, for example, propargyl, which is unsubstituted or substituted as described.

The term cycloalkyl, being a radical or part of a radical, is "C₃₋₈cycloalkyl" and defines a cycloalkyl moiety with up to and including maximally 8, in particular up to and including maximally 6, carbon atoms. Said cycloalkyl moiety is for example mono- or bicyclic, in particular monocyclic, which may include one or more double and/or triple bonds. Embodiments include a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl.

Heterocyclyl is a mono- or polycyclic, preferably a mono-, bi- or tricyclic-, most preferably mono-, unsaturated, partially saturated, saturated or aromatic ring system with preferably 3 to 20 (more preferably 5 to 10) ring atoms and with one or more, preferably one to four, heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, sulfur, S(=O)- or S(=O)₂. When the heterocyclyl is an aromatic ring system, it is also referred to as heteroaryl.

Alkoxy, being a radical or part of a radical, is, for example, C₁-C₂₀-alkoxy (–O-C₁-C₂₀alkyl), preferably C₁-C₇-alkoxy (–O-C₁-C₇alkyl). In particular, alkoxy, is, for example, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy, pentyloxy, hexyloxy and heptyloxy radicals.

Alkoxyalkyl may be linear or branched. The alkoxy group for example comprises 1 to 7 and in particular 1 or 4 C atoms, and the alkyl group for example comprises 1 to 7 and in particular 1 or 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxypentyl, 6-methoxyhexyl, ethoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, 4-ethoxybutyl, 5-ethoxypentyl, 6-ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 2-propyloxyethyl and 2-butyloxyethyl.

Alkanoyl, being a radical or part of a radical, is, for example, –C(=O)C₁-C₇alkyl. In particular, alkanoyl is, for example, acetyl [–C(=O)Me], propionyl, butyryl, isobutyryl or pivaloyl.

Aryl being a radical or part of a radical is, for example, C₆₋₁₀aryl, being a radical or part of a radical is preferably a mono- or polycyclic, especially monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl moiety with 6 to 10 carbon atoms, preferably phenyl, indenyl, indanyl or naphthyl, most preferably phenyl.

The term arylalkyl refers to aryl-C₁-C₇-alkyl, wherein aryl is as defined herein and is for example benzyl, which is unsubstituted or substituted as described.

The term carboxyl refers to -CO₂H.

The term "free acid" as used herein refers to the group CO₂H. Typically, a group CO₂H is attached to an organic residue, which is, for example, as defined on page 3 of WO2005/014602, which is fully incorporated herein by reference.

The term "ester" or "ester group" as used herein refers to a group CO₂R, wherein R is as defined above for a compound of formula (III) or (V); R is preferably benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, most preferably, benzyl. Typically, a group CO₂R is attached to an organic residue, which is, for example, as defined on page 3 of WO2005/014602, which is fully incorporated herein by reference.

Aryloxy refers to a Aryl-O- wherein aryl is as defined above.

Preferred substituents are selected from the group consisting of halo, nitro, C₁-C₇-alkyl, halo-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkoxy, halo-C₁-C₇-alkoxy, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkyl-C₁-C₇-alkoxy and C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₇-alkoxy.

The term "salt of a compound of formula (IV)" refers, for example, to an amine salt thereof, an alkali salt thereof or an earth alkali metal salt thereof (eg. sodium salt, potassium salt, calcium salt, magnesium salt, etc). In particular, the term "amine" in the expression "amine salt thereof", for example when referring to an amine salt of the compound of formula (IV), means tertiary amine of formula NR₉R₁₀R₁₁, secondary amine of formula NHR₉R₁₀R or primary amine of formula NH₂R₉, wherein R₉, R₁₀ and R₁₁ are, independently from one another, alkyl, aryl, cycloalkyl or heterocyclyl, as

defined herein, preferably alkyl or cycloalkyl. The term "amine" is, for example, diphenylamine, diisopropylamine, dimethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, t-butylamine, n-butylamine or cyclohexylamine, in particular, t-butylamine, n-butylamine or cyclohexylamine, more preferably n-butylamine or cyclohexylamine.

Bonds with the asterisk (*) denote point of binding to the rest of the molecule.

In formulae above the term "  " represents a covalent bond, which comprises an (E) stereoisomer as well as a (Z) stereoisomer of the respective double bond.

The term "one-pot" or "one-pot process" means that in a series (i.e. in a succession) of reactions, for example two or more successive reactions, each reaction product is provided for the next reaction without isolation and purification. The one-pot processes defined herein encompass not only a series (i.e. a succession) of reactions conducted in a single reaction vessel, but also a series (i.e. a succession) of reactions conducted in a plurality of reaction vessels (e.g., by transferring the reaction mixture from one vessel to other) without isolation and and purification. Preferably, the one-pot process is conducted in a single reaction vessel.

The term "step-wise process" means that in a series (i.e. a succession) of reactions, each reaction product is provided for the next reaction with isolation and optionally purification.

The term "work-up" means the work of isolation and/or purification which is carried out once the reaction is finished.

As used herein, the term "room temperature" or "ambient temperature" means a temperature of from 15 to 30 °C, such as of from 20 to 30 °C, such as of from 20 to 25 °C.

As used herein, the term "in-situ" refers to the capability of forming an azide of formula $R_7R_8MN_3$, wherein M is aluminium and R7 and R8 are as described herein, with the addition of metal salt of hydrazoic acid to a reagent of formula R_5R_6AlX , as defined herein.

The term "organoaluminium azide" refers to a reagent is of formula $R_7R_8MN_3$, wherein M is aluminium and R7 and R8 are as defined herein. Preferably a reagent of formula $R_7R_8MN_3$ is Et_2AlN_3 .

The term "organoaluminium halide" refers to a reagent is of formula R_5AlX_2 or R_5R_6AlX , as defined herein. Preferably an "organoaluminium halide" of formula R_5AlX_2 is $MeAlCl_2$ and/or an "organoaluminium halide" of formula of formula R_5R_6AlX is Et_2AlCl or Me_2AlCl .

The term "metal salt of hydrazoic acid" refers to alkali or earth alkali metal salts, (eg. sodium azide, potassium azide, calcium azide, magnesium azide) and other metals salts such as aluminium azide or tin azide.

The compounds of the present invention can possess one or more asymmetric centers.

Salts are especially pharmaceutically acceptable salts or generally salts of any of the intermediates mentioned herein, where salts are not excluded for chemical reasons the skilled person will readily understand. They can be formed where salt forming groups, such as basic or acidic groups, are present that can exist in dissociated form at least partially, e.g. in a pH range from 4 to 10 in aqueous solutions, or can be isolated especially in solid, especially crystalline, form.

Such salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids, from compounds or any of the intermediates mentioned herein with a

basic nitrogen atom (e.g. imino or amino), especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, for example, carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic acid, propionic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, benzoic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalene-disulfonic acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid.

In the presence of negatively charged radicals, such as carboxy or sulfo, salts may also be formed with bases, e.g. metal or ammonium salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or ammonium salts with ammonia or suitable organic amines for example triethylamine or tri(2-hydroxyethyl)amine, N-ethyl-piperidine, N,N'-dimethylpiperazine, t-butylamine, n-butylamine, phenylethylamine, dicyclohexylamine or cyclohexylamine.

When a basic group and an acid group are present in the same molecule, any of the intermediates mentioned herein may also form internal salts.

For isolation or purification purposes of any of the intermediates mentioned herein it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates.

In view of the close relationship between the compounds and intermediates in free form and in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the compounds or salts thereof, any reference to "compounds", "starting materials" and "intermediates" hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to one or more salts thereof or a mixture of a corresponding free compound, intermediate or starting material and one or more salts thereof, each of which is intended to include also any solvate or salt of any one or more of these, as appropriate and expedient and if not explicitly mentioned otherwise. Different crystal forms may be obtainable and then are also included.

Where the plural form is used for compounds, starting materials, intermediates, salts, pharmaceutical preparations, diseases, disorders and the like, this is intended to mean one (preferred) or more single compound(s), salt(s), pharmaceutical preparation(s), disease(s), disorder(s) or the like, where the singular or the indefinite article ("a", "an") is used, this is not intended to exclude the plural, but only preferably means "one".

The term "Valsartan", if not defined specifically, is to be understood both as the free acid and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof. Valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can, e.g., be prepared in a manner known *per se*, for example as described in WO2004/026847, in WO2005/014602 and in US5,399,578. The term valsartan also refers to *N*-(1-Oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine; *N*-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-*N*-valeryl-L-valine; or (*S*)-*N*-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-*N*-pentanoyl-*N*-[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine, as found in *Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 13th Ed., Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Research Laboratories, 2001. ISBN 978-0-911910-00-1.

Preferred salts forms include acid addition salts. The compounds having at least one acid group (e.g., COOH or 5-tetrazolyl) can also form salts with bases. Suitable salts with bases are, e.g., metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, e.g., sodium, potassium, calcium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, e.g., ethyl-, tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethylpropylamine, or a mono-, di- or trihydroxy lower alkylamine, e.g., mono-, di- or tri-ethanolamine. Corresponding internal salts may furthermore be formed. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, e.g., for the isolation or purification of free compounds I or their pharmaceutically acceptable salts, are also included. Even more preferred salts are, e.g., selected from the mono-sodium salt in amorphous form; di-sodium salt of Valsartan in amorphous or crystalline form, especially in hydrate form, thereof. Mono-potassium salt of Valsartan in amorphous form; di-potassium salt of Valsartan in amorphous or crystalline form, especially in hydrate form, thereof.

29

Calcium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form, primarily the tetrahydrate thereof; magnesium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form, primarily the hexahydrate thereof; calcium/magnesium mixed salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form; *bis*-diethylammonium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form; *bis*-dipropylammonium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form; *bis*-dibutylammonium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form, primarily the hemihydrate thereof; mono-*L*-arginine salt of Valsartan in amorphous form; *bis*-*L*-arginine salt of Valsartan in amorphous form; mono-*L*-lysine salt of Valsartan in amorphous form; *bis*-*L*-lysine salt of Valsartan in amorphous form. Most preferably, Valsartan is used as the free acid.

Abbreviations:

AB	AB system
AB-gem	AB geminal system
ar.	aromatic
arom.	aromatic
arom-H	aromatic-H
ar-H	aromatic-H
ar-CH	aromatic-CH
al-CH	aliphatic-CH
ali.	aliphatic
ali.-CH	aliphatic-CH
δ	chemical shift
Bn	benzyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
BOC ₂ O	di-tert-butyl carbonate
brm	broad multiplet
br. sign.	broad signal
br. s.	broad signal
br. m.	broad multiplet
br. mult.	broad multiplet
cat.	catalytic amount
compl. m	complex multiplet
compl. mult. ; copl. m.	complex multiplet
cpl. m.	complex multiplet
Cbz	benzyl carbamate
Cbz-Cl	benzyl chloroformate
d	doublet
dd	doublet of doublet
DCM	dichloromethane
de	diastereomeric excess
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
Et	ethyl

30

EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
FeCl ₃	iron (III) chloride
FTIR	fourier transform infrared spectroscopy
h	hour(s)
HCl	hydrochloric acid
¹ HNMR	proton nuclear magnetic resonance
HPLC	high performance liquid chromatography
i-Pr	isopropyl
IR	infrared
L	litre
LCMS	liquid chromatography-mass spectrometry
LRMS	low resolution mass spectrometry
M	molarity
m/e	mass-to-charge ratio
Me	methyl
mg	milligram
MgSO ₄	magnesium sulfate
m	multiplet
min	minute(s)
mL	millilitre
mmol(s)	millimole(s)
mol(s)	mole(s)
monosub.	monosubstituted
m.p.	melting point
MS	mass spectrometry
mult. d	multiplet of doublets
NaOH	sodium hydroxide
NaOCl	sodium hypochlorite
nm	nanometre
NMR	nuclear magnetic resonance
oct.	octet
Pd/C	palladium on carbon
Ph	phenyl

ppm	parts per million
psi	pounds per square inch
RT	room temperature
RuCl ₃	ruthenium (III) chloride
s	singlet
SiO ₂	silica gel
sev. brm	several broad multiplets
sev. dd	several doublets of doublets
t	triplet
temp.	temperature
TBME	tertbutylmethylether
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
Tos-	tosyl
t _R	retention time
vol.	volume
wt.	weight

Experimental:

The following terms are used herein below.

"Methylester-nitrile" = (S)-2-[(2'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-pentanoyl-amino]-3-methyl-butyric acid methyl ester

"Benzylester-nitrile" = (S)-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-pentanoyl-amino]-3-methyl-butyric acid benzyl ester (described in *Organic Process Research & Development* 2007, 11, 892)

"Acid-nitrile" = (S)-2-[(2'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-pentanoyl-amino]-3-methyl-butyric acid (described in Chinese Journal of Pharmaceuticals 2001, 32(9), 385 and in EP1533305A1)

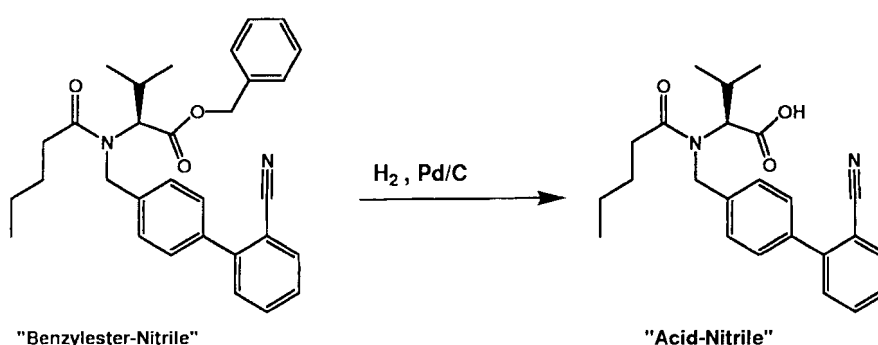
"Valsartan" =

N-(1-Oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine; or

N-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-*N*-valeryl-L-valine; or

(*S*)-*N*-(1-carboxy-2-methylprop-1-yl)-*N*-pentanoyl-*N*-[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]amine.

Reference Example I: Preparation of "acid-nitrile" via hydrogenation of "benzylester-nitrile" with Pd/C



40 g (84 mmol) of "benzylester-nitrile" are dissolved in 400 ml of dry ethanol and are hydrogenated by addition of Pd/C 10 wt. % (Engelhard 4505) at 0.1 bar and 20-25 °C in a shaking apparatus. After 1 hour the theoretical hydrogen up take is complete. For work up the catalyst is filtered and washed with additional 100 ml ethanol. The filtrate is evaporated in vacuum and dried in high vacuum to give a colourless oil.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm):

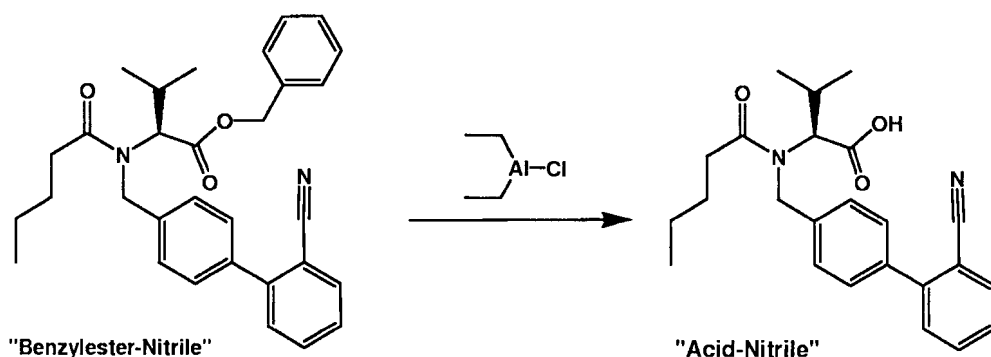
0.67-0.70 (6H, 2 dd, 2x -CH₃), 0.78 (3H, d, -CH₃), 1.06-1.18 (2H, m, -CH₂-),
 1.40-1.48 (2H, m, -CH₂-), 2.18-2.33 (2H, m, -CH₂-C=O), 2.50-2.58 (1H, m, -CH-),
 3.37-3.50 (1H, d, -N-CH₂-COOH), 4.21 (1H, d, N-CH₂-Ph-), 4.63 (1H, d, N-H₂-Ph),
 7.09 (2H, d, ar.-H), 7.24 (1H, t, ar.-H), 7.28 (1H, d, ar.-H), 7.34 (2H, d, ar.-H), 7.42
 (1H, t, ar.-H), 7.53 (1H, d, ar.-H)

MS: $[M+H]^+ = 393$

IR: FTIR microscope in transmission $[cm^{-1}]$

broad $-COOH$, 3600-2400, 3064, 3030 (CH, ar-H), 2962, 2932, 2873 (ali.-CH), 2224 (CN), 1735 (C=O), 1650 (C=O amide), 1650, 1613 (ar.), 1478, 1469, 1446 (ar), 1410, 1390, 1373, 1354, 1271, 1203, 1169, 1131, 1106, 1047, 1026, 1005, 967, 941, 850, 823 (CH-para), 765 (CH-ortho), 692

Example II: Preparation of "acid-nitrile" via cleavage of the benzylester of "benzyl-nitrile" with diethylaluminium chloride



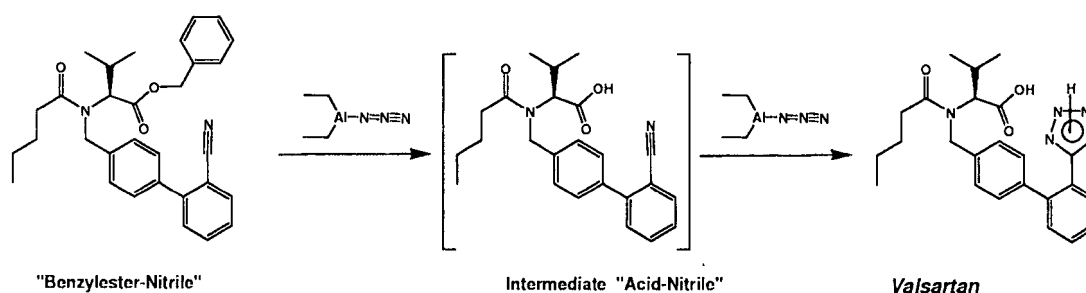
To solution of 2.41 g (5 mmol) of "Benzylester-Nitrile" in 10 ml of dry toluene is added via a syringe a 1.8 molar solution of diethylaluminium chloride (12.5 ml, 22.5 mmol) in toluene at room temperature under nitrogen and stirring. The addition is exotherm. After complete addition of the Et_2AlCl solution the reaction mixture is warmed up to 50 °C. After 2 hours, the reaction mixture is cooled to 0 °C and is then quenched by slow addition of 20 ml of 2 molar hydrochloric acid. The quench reaction is quite exotherm and gas evolution is observed. The phases are separated and the organic phase is washed with 3 x 20 ml of water. The organic phase is evaporated in vacuum to give an oil. Spectroscopic data are the same as in Example I.

Reference Example III: Preparation of valsartan via a one-pot process with Diethylaluminium Azide

se

Preparation of the Diethylaluminium azide reagent:

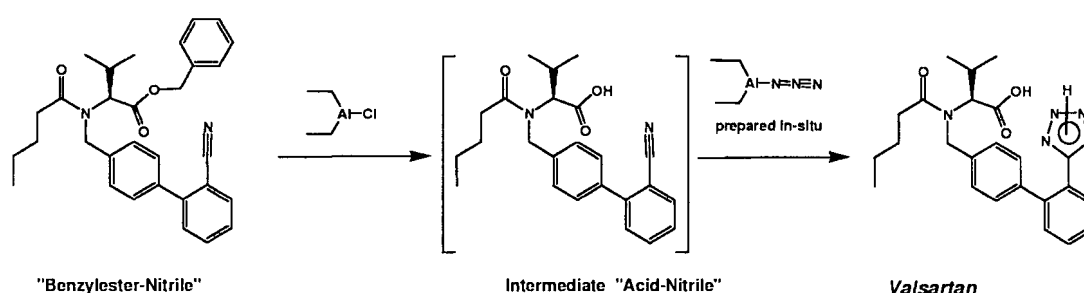
A dry 250ml flask under Argon is charged with 6.82 g (105 mmol) dry sodium azide. To the solid is added via a syringe under stirring a 2.7 molar solution (38.9 ml), 105 mmol of diethyl aluminium azide in xylene (isomeric mixture) during 1 hour. The white suspension is stirred at room temperature overnight. After this time, the suspension, containing solid NaCl and diethylaluminium azide, is then ready for use.

Cleavage of benzylester-nitrile to "Acid-Nitrile" and cycloaddition with Diethylaluminium azide

The above-prepared diethylaluminium azide suspension is warmed up in the same flask to 80 °C under stirring and under nitrogen. At this temperature, it is added slowly (45 min) via a dropping funnel a solution of 14.48 g (30 mmol) of "benzylester-nitrile" in 50 ml of xylene (isomeric mixture). After complete addition, HPLC analysis shows full conversion of the starting material to the "acid-nitrile". The internal temperature is then increased to 100 °C. After stirring for 3.5 hours at this temperature, the internal temperature is further increased to 110 °C. The reaction mixture is stirred for additional 4 hours at 110 °C and then heating is stopped and stirring is continued overnight at room temperature. Next, the suspension is cooled to 0 °C. To the suspension is then slowly added (1 hour) a mixture of an aqueous solution of sodium hydroxide (9 g, 225 mmol) in 50 ml of water and 15.52 g (225 mmol) of sodium nitrite. During the quenching the

internal temperature is kept at 0 °C. Additional 2 molar aqueous sodium hydroxide solution (40 ml) and isopropyl acetate (50 ml) is added, to give a 3-phasic clear solution. The phases are separated, and the organic phase is extracted with water. The combined aqueous phases are neutralized with concentrated HCl and finally the pH is adjusted to 1.8. The product is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases of the extractions are combined and evaporated in vacuum to give a slightly yellowish oil. The oily residue is crystallized from cyclohexane to give after filtration, and drying in a vacuum oven, valsartan. Spectroscopic data are the same as in Example IV.

Example IV: Preparation of Valsartan: via "one-pot process" with Diethylaluminium Chloride (for ester cleavage) and Diethylaluminium Azide (for the cycloaddition reaction) which is generated in-situ by reacting with Diethylaluminium Chloride and Sodium azide.



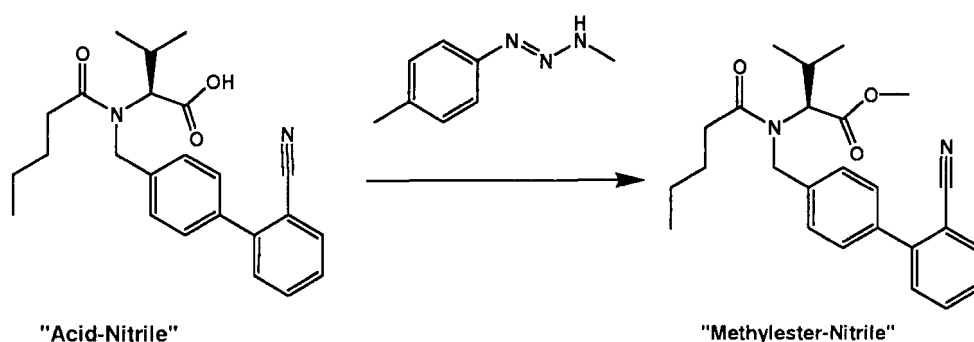
60 g of a solution of (S)-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-pentanoyl-amino]-3-methyl-butyric acid benzyl ester ("Benzylester-Nitrile") in xylenes (67.1 mmol) is mixed at 0 °C with 33 g diethylaluminiumchloride (265.5 mmol) and stirred for 1 h, allowing the mixture to warm up to max. 50 °C by intermittent cooling. 8.82 g of sodium azide (134.3 mmol) are added and the mixture is heated to 110 °C. After 4 h, the reaction mixture is carefully transferred to a flask containing 201.6 g of 12 (w/w) % aqueous NaOH, while the temperature of the mixture is allowed to rise to 50 °C. The upper organic phase is discarded, and the aqueous phase is washed with 60 g of xylenes.

An oily phase containing the product is separated and used for further work-up. It is dissolved in 120 g of water and 0.94 g of sodium nitrite (13.6 mmol) are added. Then, 41.5 g of 32% hydrochloric acid are added under cooling to 5 °C. The resulting

suspension is filtered on a Büchner funnel and washed with 100 ml of a 0.5% hydrochloric acid. The filter cake is dried in vacuum at 40-50 °C to provide (S)-3-Methyl-2-{pentanoyl-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amino}-butyric acid.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): mixture of rotamers δ = 0.90-1.01 (9 H, m), 1.40 (2 H, m), 1.67 (2 H, m), 2.52 (2 H, m), 2.61 (1 H, m), 3.65 (1 H, d_{broad}), 4.05 and 4.29 (1 H, 2 d, ³J = 15.6 Hz), 4.89 and 5.16 (1 H, 2 d, ³J = 15.5 Hz), 7.12-7.14 (4 H, m), 7.41-7.60 (3 H, m), 7.87-7.94 (1 H, m) ppm.

Example V: Esterification of intermediate "acid-nitrile" with 3-methyl-1-(p-tolyl)-triazene



9.8 g (65.56 mmol) of 3-methyl-1-(p-tolyl)-triazene are dissolved in 100 ml of dichloromethane. To this solution is added via a dropping funnel a solution of 24.4 g (59.6 mmol) of "acid-nitrile" dissolved in 200 ml of dichloromethane at room temperature during 45 minutes under stirring. After 2 hours, the reaction mixture is treated with 100 ml of 1 molar hydrochloric acid. The organic phase is washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum to give a slightly yellow oil, which is pure according to HPLC and H-NMR analysis.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm), rotamer mixture (6 : 4) at room temperature.

0.82-0.95 (5H, m, -CH₃, 60 %), 0.95-1.03 (4H, m, -CH₃, 40%), 1.25-1.37 (1H, m, -CH-, 40%), 1.40-1.49 (1H, m, -CH-, 60%), 1.60-1.70 (1H, m, -CH-, 60%), 1.70-1.82 (1H, m, -

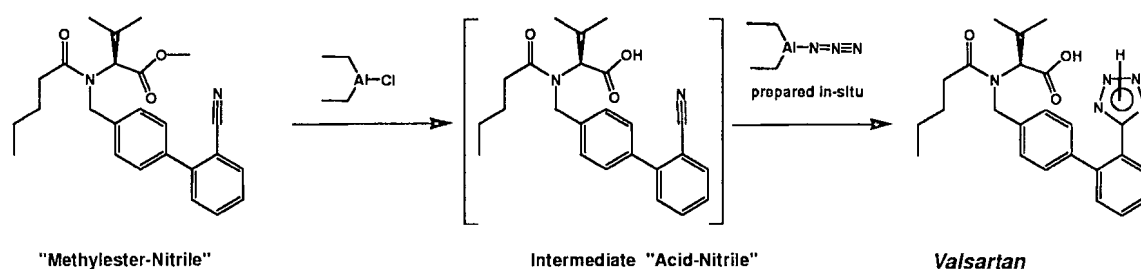
CH-, 40%), 2.22-2.65 (3H, br, compl. m, -CH- and -CH₂-), 3.37 (s, -OCH₃, 40%), 3.45 (s, -OCH₃, 60%), 4.07 (0.5 H, 40%, d, N-CH-CO₂Me), 4.27 (0.5 H, 40%, d, N-CH₂-Ph-Ph), 4.69 (2H, 60%, ab, dd, -N-CH₂-Ph-Ph), 4.98 (1H, 60%, d, N-CH-CO₂Me), 5.08 (0.5H, 40%, -N-CH₂-Ph-Ph), 7.25-7.34 (3H, m, ar.-H), 7.40-7.58 (4H, m, ar.-H), 7.60-7.69 (1H, m, ar.-H), 7.72-7.80 (1H, m, ar.-H).

MS: [M+H]⁺ = 407, [M+NH₄]⁺ = 424

IR: FTIR microscope in transmission [cm⁻¹]

3064, 3029 (CH, ar-H), 2980, 2933, 2873 (ali.-CH), 2224 (CN), 1739 (C=O), 1652 (C=O amide), 1597, 1561, 1519, 1504, 1478, 1464, 1435 (ar), 1408, 1372, 1265, 1204 (C-O-ester) 1169, 1133, 1106, 1007, 974, 946, 888, 824 (CH-para), 765 (CH-ortho).

Example VI: Preparation of Valsartan: via "one-pot process" with Diethylaluminium Chloride (for ester cleavage) and Diethylaluminium Azide (for the cycloaddition reaction) which is generated in-situ by reacting the excess of Diethylaluminium Chloride with Sodium azide.



In an argon filled three necked flask, 2.4 g (3.00 mmol) of a solution of (S)-2-[(2'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-pentanoyl-amino]-3-methyl-butyrlic acid methyl ester in xylenes (3.00 mmol) is diluted with 5 ml of dry xylene (40 mmol). The mixture is heated to 110°C and 1.94 ml of diethylaluminium chloride (15 mmol) are added. The mixture is stirred at 110°C. After 60 minutes, 0.59 g of sodium azide are added as a solid in one portion. The mixture is stirred at 110°C. After 44h, the reaction mixture is allowed to cool to room temperature and transferred into a three necked flask containing 20 eq of 10% (w/w) aqueous sodium hydroxide (24.0 g, 60 mmol) while the temperature is maintained below

30

30 °C. The resulting biphasic mixture is transferred into a separation funnel and the upper xylene phase is discarded. The aqueous phase is washed with 6.8 ml of xylenes (55 mmol). Sodium nitrite (0.45 g, 6.6 mmol) is dissolved in the basic aqueous solution. The mixture is added carefully to an emulsion of 7.99 g of 37% aqueous hydrochloric acid (81 mmol) and 10 ml ethyl acetate (102 mmol) while the temperature is maintained below 5 °C in an ice-bath. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with 10 ml ethyl acetate (102 mmol). The combined organic phases are washed with 10 ml H₂O (555 mmol). The solvent is removed under vacuum and 20 ml of xylenes (160 mmol) are added and the mixture is again concentrated to dryness. The crude oily product is dissolved in 15 ml EtOAc (153 mmol), concentrated to approx. 5 ml and 2 ml cyclohexanes (21 mmol) are added dropwise until a white precipitate does just re-dissolve at 60 °C. The mixture is placed in a fridge at 8 °C. After 16 h, an off-white precipitate is collected by filtration. The product is washed with cold ethyl acetate /cyclohexane 1:1 and dried under vacuum to give (S)-3-Methyl-2-[pentanoyl-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amino]-butyric acid (Valsartan). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): main rotamer δ = 0.94-1.05 (9 H, m), 1.40-1.48 (2 H, m), 1.72-1.79 (2 H, m), 2.61-2.65 (2 H, m), 2.69-2.78 (1 H, m), 3.36 (1 H, d, J_{H,H} = 11.1 Hz), 4.21 (1 H, d, J_{H,H} = 14.8 Hz), 5.00 (1 H, d, J_{H,H} = 14.8 Hz), 7.19-7.25 (4 H, m), 7.47-7.50 (1 H, m), 7.52-7.56 (1 H, m), 7.59-7.63 (1 H, m), 8.07-8.09 (1H, m).

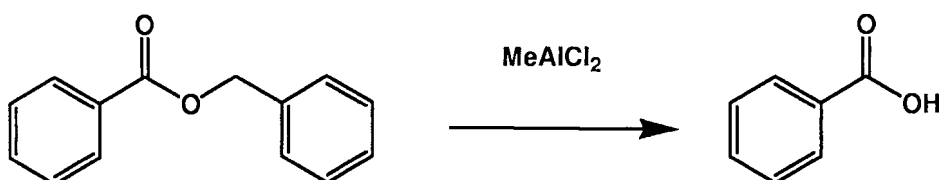
Reference Example VII: Cleavage of Phthalic acid bisallylester with Me₂Al-Cl



246 mg (1mmol) of diallyl phthalate are dissolved in 10 ml of dry toluene under nitrogen. The solution is heated to reflux (110 °C) and 2.1 ml of a 1 molar solution of dimethyl aluminium chloride (2.1 equiv.) are added via a syringe under nitrogen. The reaction mixture is stirred over night at 110 °C. The reaction mixture is cooled to room temperature, quenched with 15 ml of 2 molar HCl and extracted with 7 x 15 ml of ethyl

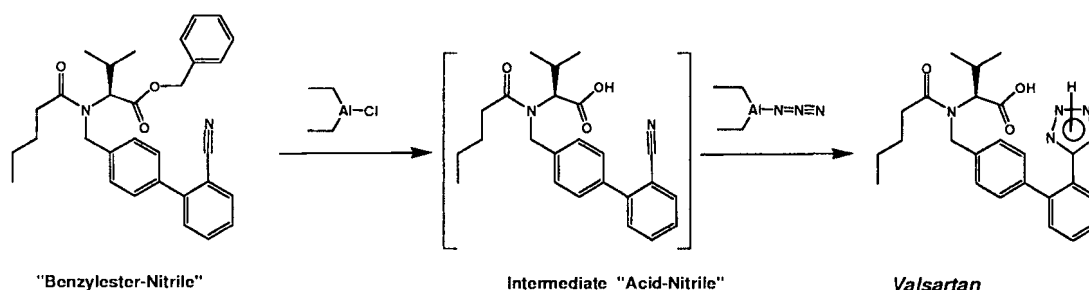
acetate. The combined organic phases are extracted with 2 x 12 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The combined basic, aqueous phase is adjusted to pH 1 with 10 ml of diluted (2 Molar) sulfuric acid. The acidic aqueous phase is again extracted with 7 x 15 ml of ethyl acetate and the combined organic phase are washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuum to phthalic acid. ¹H-NMR and LC-MS confirm the structure of phthalic acid (identical to a commercial sample from Fluka).

Reference Example VIII: Cleavage of benzoic acid benzylester with MeAlCl₂



212 mg (1 mmol) of benzoic acid benzyl ester are dissolved in 10 ml of dry toluene under nitrogen atmosphere. The reaction mixture is heated up to reflux and 1.05 ml (1.05 equiv.) of methyl aluminium dichloride in hexane solution (1 molar) is added in 1 portion. Heating is continued over night. The reaction mixture is cooled to room temperature and quenched onto 15 ml of 2 M hydrochloric acid. The reaction mixture is extracted with 4 x 15 ml of dichloromethane. The combined organic phases are extracted with 2 x 12 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The combined aqueous basic phases are then adjusted to pH 1 with 2 ml of conc. sulfuric acid. The acidic aqueous phase is extracted with 4 x 15 ml of dichloromethane and the combined dichloromethane extracts are then washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuum to give benzoic acid. ¹H-NMR and LC-MS confirm the structure of benzoic acid (comparison with reference material).

Example IX: Preparation of Valsartan: via "one-pot process" with Diethyl-aluminium Chloride (for ester cleavage) and Diethylaluminium Azide (for the cycloaddition reaction)



Preparation of the diethyl-Al-azide reagent:

A 250 ml flask is charged under argon with 3.9 g (65 mmol) of NaN_3 and 10 ml of dry xylene is added. To this suspension is added, at room temperature under stirring, 33 ml of a 2 molar solution (66 mmol) of diethylaluminium chloride during 15 min. The suspension is then stirred for further 5 hours at room temperature and it is then ready for use. The diethyl aluminium azide is in solution but the solid NaCl is in a suspension.

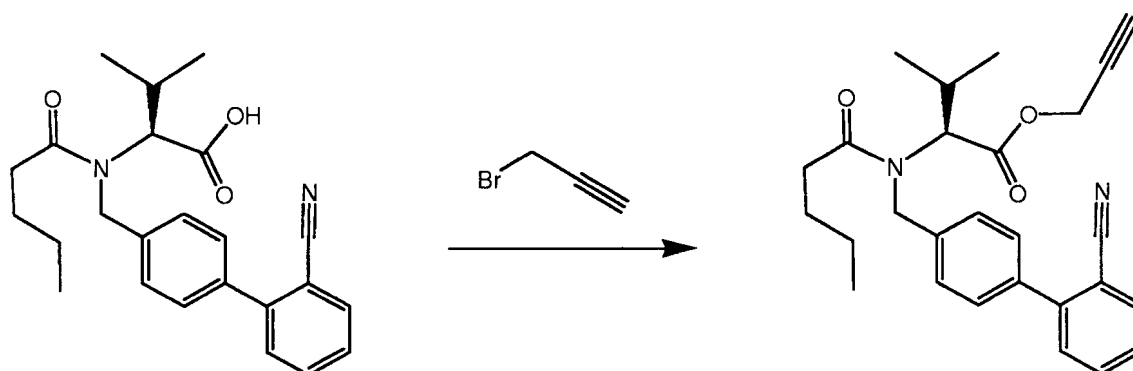
Cleavage of benzylester-Nitrile to "Acid-Nitrile" and cycloaddition with Diethylaluminium azide

A separate 100 ml flask is charged with 9.64 g (20 mmol) of (benzylester-nitrile) which is then dissolved at room temperature under argon and stirring with 20 ml of dry xylene. To the solution is added at room temperature under stirring 33 ml of a 2 molar solution of diethylaluminium chloride. After stirring at room temperature over night additional 17 ml of 2 M diethylaluminium chloride is added. After stirring for additional 3 hours at room temperature, the solution is then added via a dropping funnel to the 250 ml flask containing the above diethylaluminium solution at room temperature.

The reaction mixture is then heated to reflux (external temp. 150 °C). After 14 hours, the reaction mixture is cooled to room temperature and worked up by quenching the reaction mixture to a solution of sodium nitrite (4.14 g) in 25 ml of water and 6.7 g of a sodium hydroxide aqueous solution (30 % wt) under vigorous stirring under argon and external cooling. The reaction flask is rinsed with 10 ml of water and 20 ml of xylene. The resulting suspension is then adjusted to pH 2-3 by slow addition of 25 ml of a 5 M

hydrochloric acid under stirring. By further addition of 60 ml of 5 M HCl, until pH 0 is reached, a slightly turbid yellowish solution is obtained. The phases are separated and the organic phase is washed with 4 x 25 ml of water. The organic phase is evaporated in vacuum to give a yellow foam. The yellow residue is dissolved in 50 ml of EtOAc. The product is extracted to the aqueous phase by 50 ml and 20 ml of sodium bicarbonate aqueous solution (8% wt). The aqueous phase contains the desired product. The product containing basic aqueous phase is adjusted to pH 0-1 by addition of 25 ml of 5 molar hydrochloric acid and extracted to 50 ml of EtOAc. The organic phase is washed with water (2 x 25 ml), evaporated in vacuum to give a yellowish foam. The foam is dissolved for crystallization in 30 ml of ethyl acetate and treated with additional 5 ml of heptane. Crystallization in the fridge at 7 °C occurs overnight. The crystal suspension is further diluted at 0 °C by addition of 100 ml of heptane. Filtration, washing and drying at 40 °C in vacuum gives valsartan (as confirmed by $^1\text{H-NMR}$ analysis).

Example X: Preparation of "Propargylester-Nitrile" from "Acid-Nitrile"



7.85 g (20 mmol) of "Acid-Nitrile" are dissolved in 100 ml of dry DMF. To this solution is added 3.36 g (40 mmol) of solid sodium bicarbonate under stirring to give a slightly yellow suspension. To this suspension is added 8.9 ml (100 mmol) of propargyl bromide, dissolved in 100 ml of dry DMF. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. Additional 1 ml (11.3 mmol) of propargyl bromide and 0.4 g (11.9 mmol) of sodium bicarbonate are added. After further stirring at room temperature for 4 hours, the reaction mixture is diluted with 200 ml of ethylacetate, followed by extraction of the organic phase with 3 x 250 ml of water and finally with 200 ml of brine. The organic

phase is dried over MgSO₄, filtered and evaporated and dried under high vacuum to give crude propargylic ester, which is pure enough for further reactions.

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO); δ_H (ppm), the product is a mixture of rotamers at room temperature:

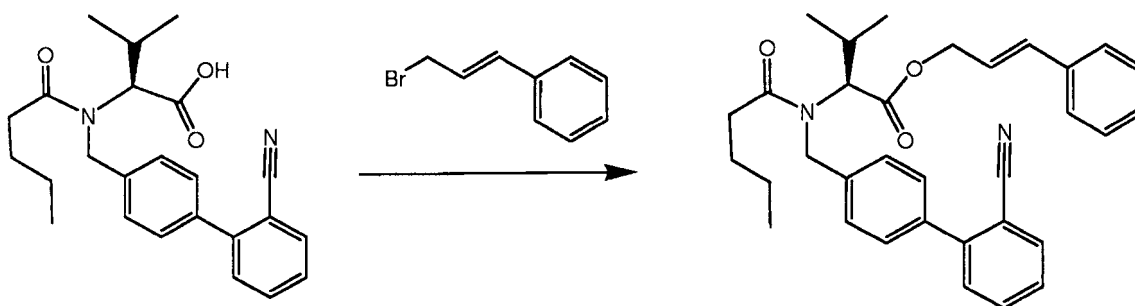
0.75-0.87 (5H, br.m, -CH₃), 0.90-1.00 (4H, m, -CH₃), 1.15-1.27 (2H, br. m), 1.31-1.54 (2H, br.m), 2.15-2.25 (1H, br.m), 2.28-2.40 (3H, br.m), 2.52-2.65 (1H, br.m), 3.03 (1H, s, acetylen-H), 4.30-4.60 (4H, compl. m), 4.68-4.82 (2H, m), 7.24-7.98 (8H, sev. mpl., rotamer mix).

MS: [M+H]⁺ = 431.2, (M+NH₄)⁺ = 448.2

IR: FTIR microscope in transmission [cm⁻¹]

3288, 3064, 3030 (CH, ar-H), 2962, 2933, 2873 (ali.-CH), 2224(CN), 2128 (CC-triple b.) 1745 (C=O, ester), 1652 (C=O, amide), 1597, 1478, 1469, 1445, 1408, 1389, 1374, 1354, 1267, 1234, 1193, 1167, 1129, 1024, 997, 973, 942, 824, 766.

Example XI: Preparation of "Cinnamylester-Nitrile" from "Acid-Nitrile"



3.93 g (10 mmol) of "Acid-Nitrile" is dissolved in 50 ml of dry DMF. To this solution is added 1.68 (20 mmol) of solid sodium bicarbonate under stirring to give a slightly yellow suspension. To the suspension is added 5.85 g (50 mmol) of 3-bromo-1-phenyl-1propene, dissolved in 50 ml of dry DMF. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight. After 16 hours, the reaction mixture is diluted with 100 ml of ethylacetate, followed by extraction of the organic phase with 3 x 130 ml of water and finally with 100 ml of brine. The organic phase is dried over MgSO₄, filtered, evaporated

and dried under vacuum to give crude "cinnamylester-nitrile". The crude product was purified by column chromatography on silica gel (400 g) first with cyclohexane and then with cyclohexane/ethylacetate (8 : 1). The product containing fractions were again chromatographed by a second SiO₂-column (360 g) with cyclohexane/ethylacetate (5 : 1) to give the product as a colourless oil.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm), the product is a ca. 2 : 1 -mixture of rotamers at room temperature:

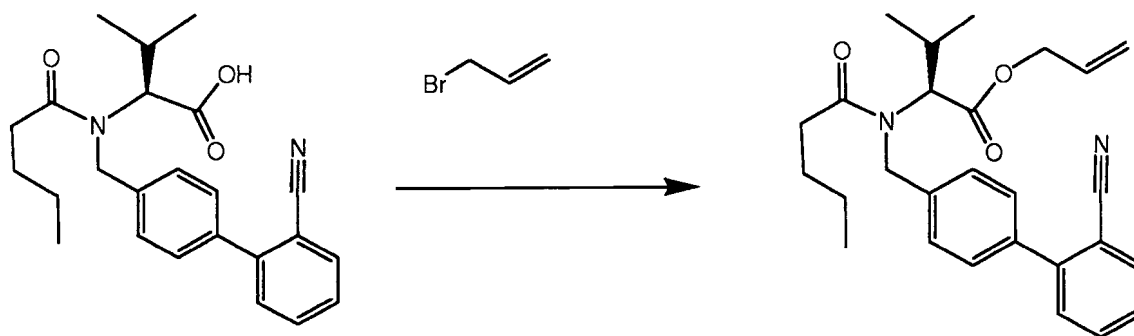
0.84-1.02 (6H, compl. m., 2x -CH₃), 1.05 (3H, d, -CH₃), 1.40-1.50 (1H, m), 1.40-1.48 (2H, m, -CH₂-), 2.18-2.33 (2H, m, -CH₂-C=O), 2.50-2.58 (1H, m, -CH-), 3.37-3.50 (1H, d, -N-CH₂-COOH), 4.20 (1H, d, N-CH₂-Ph-), 4.63 (1H, d, N-H₂-Ph), 7.20-7.39 (5H, compl. m., ar.-H), 7.40-7.51 (4H, br.m., ar.-H), 7.60-7.67 (1H, m, ar.-H), 7.78 (1H, t, ar.-H)

MS: [M+H]⁺ = 509.3, (M+NH₄)⁺ = 526.3, 527.3

IR: FTIR microscope in transmission [cm⁻¹]

3061, 3028 (CH, ar.-H), 2961, 2933, 2873 (ali.-CH), 2224(CN), 1737 (C=O, ester), 1653 (C=O, amide), 1495, 1478, 1466, 1447, 1408, 1388, 1356, 1299, 1264, 1195, 1168, 1130, 1109, 1027, 1004, 970, 944, 823, 765, 746, 693.

Example XII: Preparation of "Allylester-Nitrile"



Compound "Allylester-Nitrile" is prepared according to analogous method to that described in the example above for the "Cinnamylester-Nitrile".

Spectroscopic data of "Allylester-Nitrile":

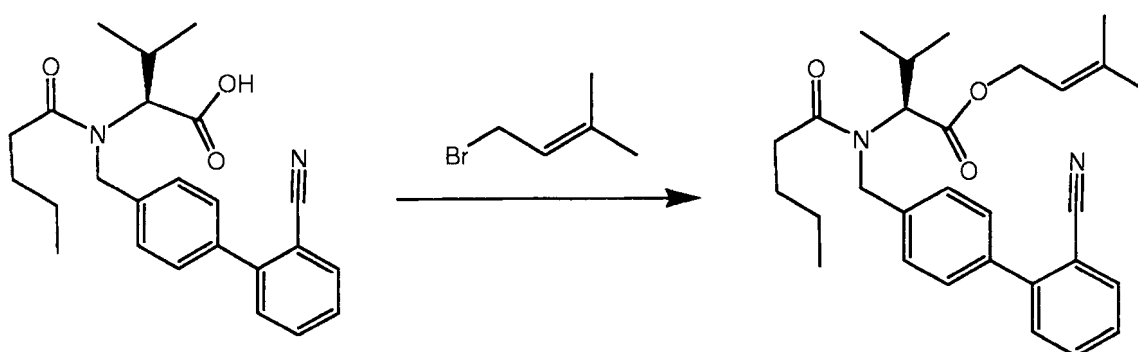
¹H-NMR: (400 MHz, d6-DMSO); δ_H (ppm), the product is a ca. 2 : 1 -mixture of rotamers at room temperature:

0.75-0.85 (5H, br. m., -CH₃), 0.88-0.98 (4H, br. m., -CH₃), 1.15-1.25 (2H, br. m.), 1.30-1.38 (1H, br. m.), 1.40-1.52 (2H, br. m), 1.53-1.66 (1H, br. m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.50-2.63 (1H, br. m), 4.16-4.40 (3H, br. m), 4.60 (1H, d), 4.68 (1H, d), 4.85 (1H, dd, AB), 5.20 (1H, q, olef.-H), 5.25 (1H, d, olef.-H), 5.68-5.83 (1H, br. m., olef.-H), 7.23 (rota. mix, d, ar.-H), 7.38 (rota. mix, d, ar.-H), 7.48 (rota. mix, d, ar.-H), 7.52-7.62 (3H, br. m, ar.-H), 7.78 (1H, q, ar.-H), 7.93 (1H, t, ar.-H).

MS: $[M+H]^+ = 433.2.3$, $(M+NH_4)^+ = 450.3$

IR: FTIR microscope in transmission [cm⁻¹]

3065, 3029 (CH, ar-H), 2961, 2933, 2873 (ali.-CH), 2224 (CN), 1738 (C=O, ester), 1653 (C=O, amide), 1597, 1562, 1518, 1479, 1468, 1445, 1408, 1388, 1372, 1267, 1197, 1170, 1131, 1107, 1005, 991, 937, 822, 765.

Example XIII: Preparation of "Prenylester-Nitrile"

Compound "Allylester-Nitrile" is prepared according to analogous method to that described in the example above for the "Cinnamylester-Nitrile".

Spectroscopic data of "Prenylester-Nitrile":

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3); δ_{H} (ppm), the product is a mixture of rotamers at 27° C.

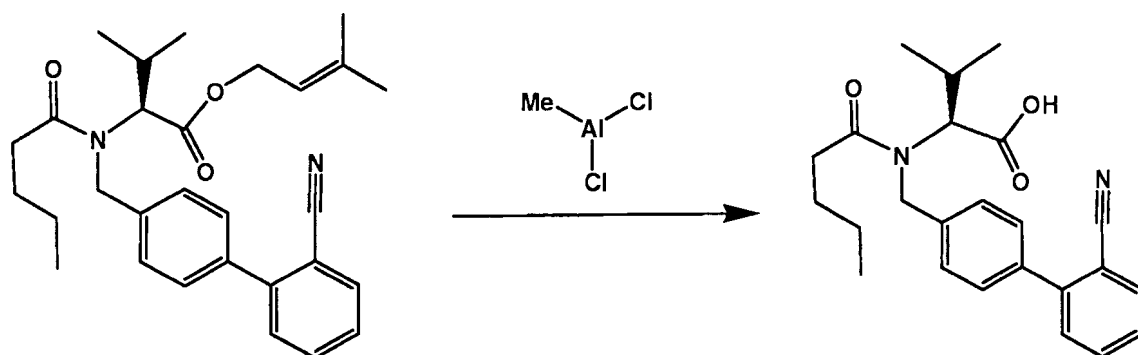
0.85-1.05 (9H, compl. m, 3x $-\text{CH}_3$), 1.25-1.30 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.55-1.70 (2H, m, and 3H, s, $-\text{CH}_3$), 1.70-1.83 (1H, m, & 3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.20-2.68 (3H, br.m), 4.05-4.22 (1H, compl. m), 4.30-4.55 (3H, compl. m), 4.68 (1H, d, AB), 4.8 (1H, d, AB), 4.88-4.98 (2H, m), 5.20-5.32 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m, ar.-H), 7.40-7.58 (5H, br.m., ar.-H), 7.62-7.71 (1H, br.m., ar.-H), 7.74-7.82 (1H, br.m., ar.-H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$, $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ = 478$

IR: FTIR microscope in transmission $[\text{cm}^{-1}]$

3064, 3029 (CH, ar.-H), 2962, 2933, 2873 (ali.-CH), 2224(CN), 1734 (C=O, ester), 1654 (C=O, amide), 1597, 1561, 1518, 1478, 1445, 1408, 1384, 1356, 1267, 1196, 1168, 1130, 1108, 1047, 975, 942, 823, 765.

Example XIV: Cleavage of "Prenylester-Nitrile" with methylaluminium dichloride

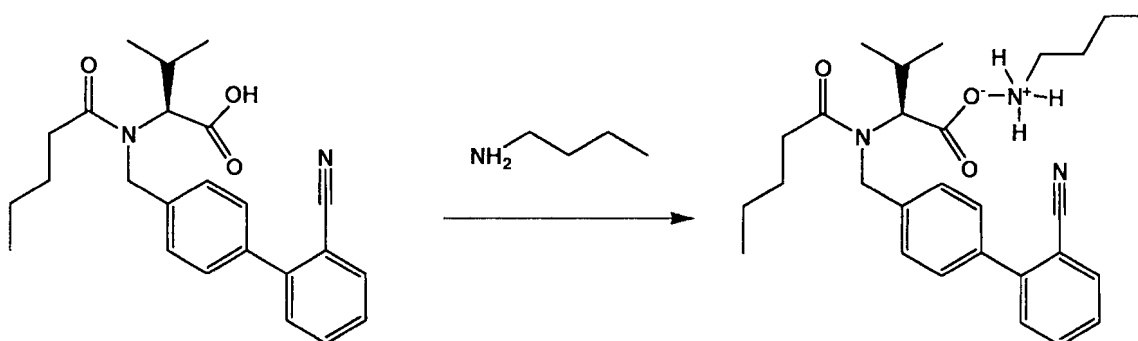


A 25 ml flask, dried with a heating gun under a flow of nitrogen, is charged with 460 mg (1 mmol) of "prenylester-nitrile" and 8 ml of dry toluene to get a yellow solution. To this solution is added dropwise a 1 molar n-hexane solution (3.5 ml, 3.5 mmol) of methylaluminium dichloride at room temperature to get a red suspension. The reaction mixture is heated to reflux over night (16 hours). The reaction mixture is cooled to room temperature and then quenched on 20 ml of 1 molar HCl. To the biphasic reaction mixture is added 20 ml of ethylacetate. The organic phase is separated and washed 3-times with 20 ml of water and with 20 ml of brine. The organic phase is dried with sodium

sulfate, filtered and evaporated under vacuum to give the crude "acid-nitrile" as a brown oil. The crude product is purified by column chromatography over 20 g of SiO₂ with a solvent mix of cyclohexane : ethylacetate : acetic acid (60 : 40 : 2). The product containing fractions are combined to give the "acid-nitrile" as a brown oil. The spectroscopic data of this material are identical with the data of "acid-nitrile" obtained in example above.

Propargylester-Nitrile, Cinnamylester-nitrile and Allylester-nitrile are cleaved by this method using different alkylaluminium halides, as defined above, to give the desired product "acid-nitrile" in different yields.

Example XV: Formation of the n-Butylamine salt of "acid-nitrile"

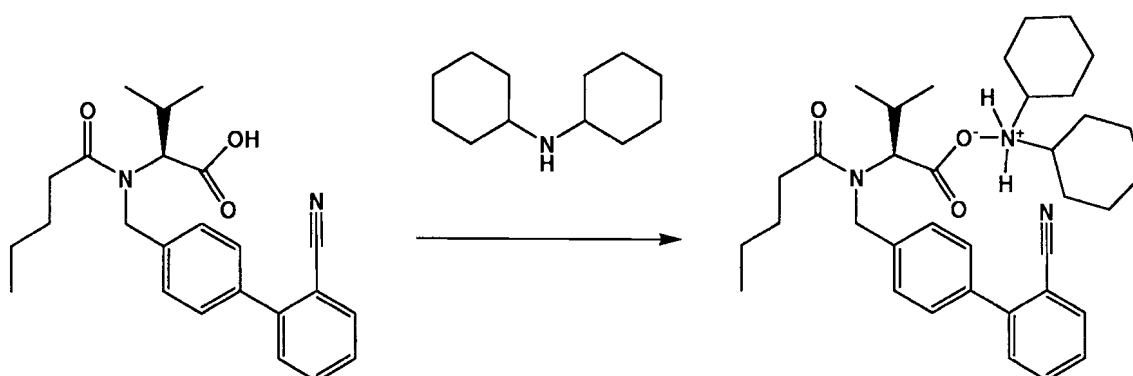


1.0 g (2.55 mmol) of "acid nitrile" is dissolved in 10 ml of ethyl acetate. To the solution of the acid is added a solution of 330 mg (4.5 mmol) of n-butylamine in 2 ml of ethyl acetate under stirring. Precipitation of a white solid is observed. The white suspension is kept overnight at 0 – 5 °C and is then filtered, washed with a mixture of 10 ml heptane/ethyl acetate (1 : 1) and dried at 40 °C in vacuum to give a white crystalline solid.

MS: $[M+H]^+ = 393$

IR: FTIR microscope in transmission [cm⁻¹]

3600-2400, broad, -COOH & -NH⁺, 3029 (CH, ar-H), 2961, 2934, 2871, 2758 (ali.-CH), 2507, 2423, 2226 (CN), 1637 (C=O -amide), 1595 (ar.), 1560 (COO⁻), 1477, 1467, 1456 (ar), 1407, 1385, 1313, 1301, 1264, 1248, 1210, 1173, 1103, 1026, 1005, 974, 941, 901, 858, 830 (CH-para), 765 (CH-ortho), 737.

Example XVI: Formation of the dicyclohexylamine salt of "acid-nitrile"

1.0 g (2.55 mmol) of "acid nitrile" is dissolved in 10 ml of ethyl acetate. To the solution of the acid is added a solution of 462 mg (2.55 mmol) of dicyclohexylamine in 2 ml of ethyl acetate under stirring. After addition of 7.5 ml of n-heptane, under stirring, the formation of a white solid is observed after 10 minutes. The suspension is stored overnight at 0 – 5 °C, is then filtered, washed with 10 ml of a mixture of heptane/ethyl acetate (1 : 1) and finally dried in vacuum at 40 °C to give a white solid.

MS: $[M+H]^+ = 393$

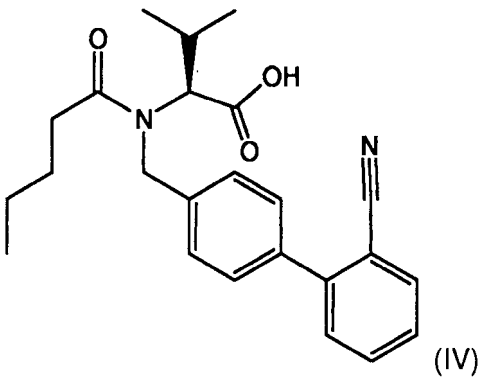
IR: FTIR microscope in transmission $[cm^{-1}]$

3600-2400, broad, $-COOH$ & $-NH^+$, 3030 (CH, ar-H), 2933, 2860 (ali.-CH), 2227(CN), 1633 (C=O-amide), 1650 (C=O amide), 1597 (ar.), 1558 (COO^-), 1452(ar), 1411, 1387 (COO^-), 1314, 1304, 1249, 1230, 1212, 1178, 1107, 1063, 1033, 1005, 972, 939, 896, 832, 810, 765 (ar-CH), 759 (CH-ortho), 722.

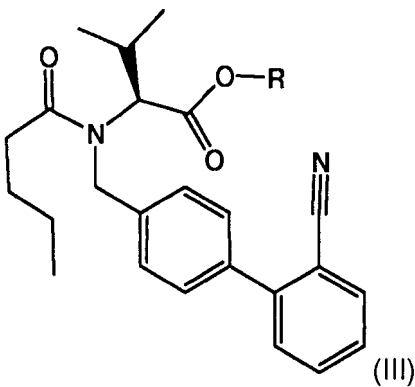
39

Claims:

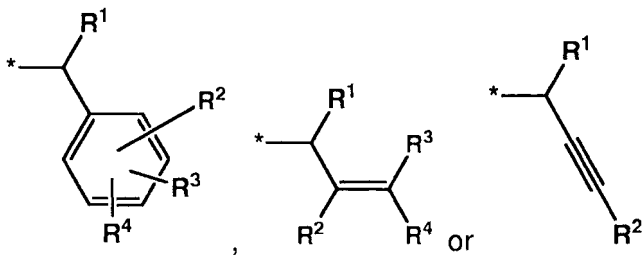
1. A process for the manufacture of a compound of formula (IV) or salt thereof, such as an amine salt thereof,



comprising
reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



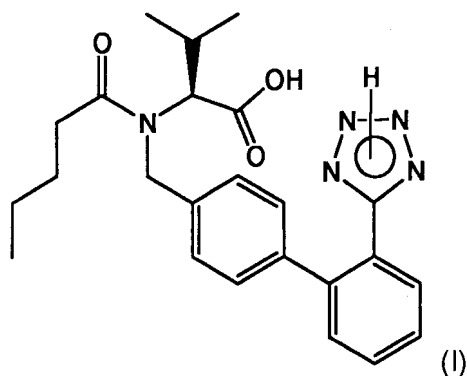
wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R2, R3 and R4 are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy;

with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

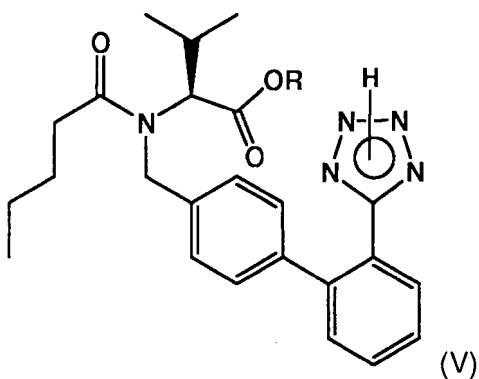
wherein R5 and R6 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (IV).

2. A process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

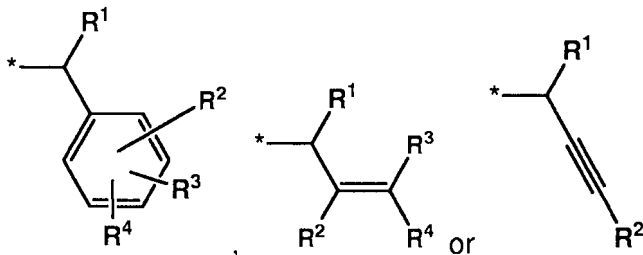


comprising

reacting a compound of formula (V), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



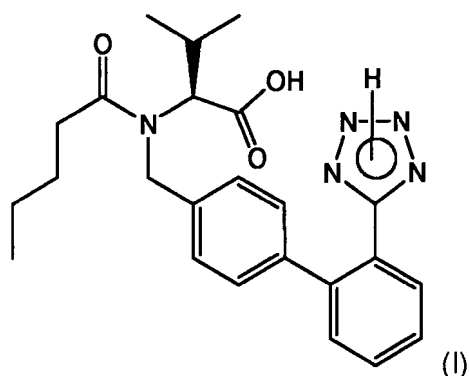
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy;

with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

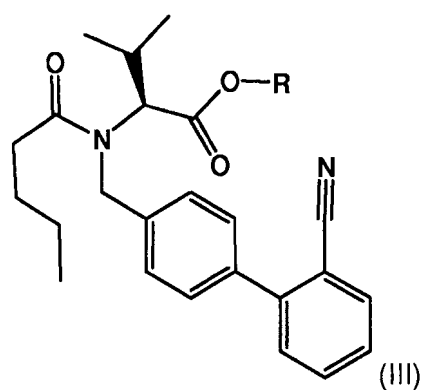
wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen, to obtain the compound of formula (I).

3. A step-wise process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

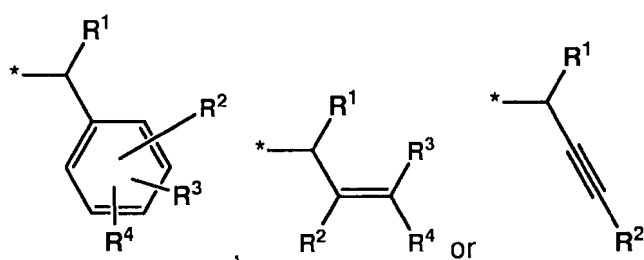


comprising the steps of

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁

alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

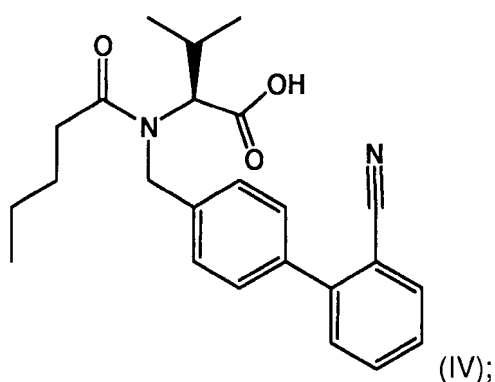
R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy;

with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen,

to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof,

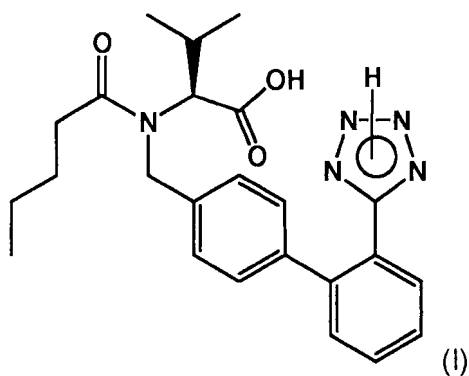
such as an amine salt thereof,



ii) treating the compound of formula (IV), or salt thereof, such as an amine salt thereof,

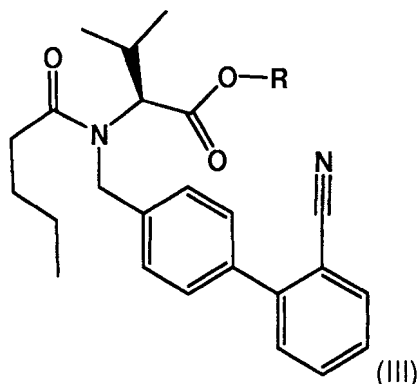
with an azide reagent to provide compound of formula (I).

4. A one-pot process for the manufacture of a compound of formula (I), or salt thereof,

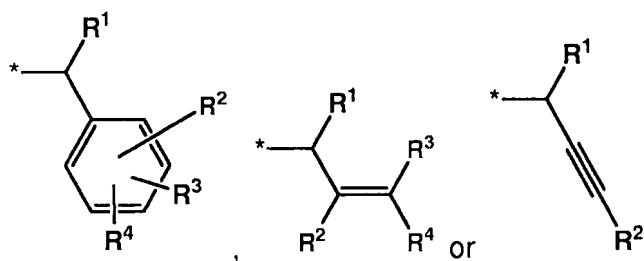


comprising

i) reacting a compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is C₁₋₇alkyl,



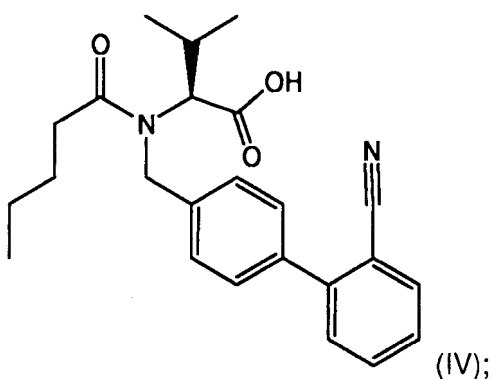
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy; and

R₂, R₃ and R₄ are the same or different from each other and are hydrogen, halo, nitro, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, each unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents selected from , halo, nitro, C₁₋₇alkyl, halo- C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkoxy-C₁₋₇alkoxy, C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy, halo-C₁₋₇alkyl-C₁₋₇alkoxy;

with an organoaluminium halide of formula R₅R₆AlX or R₅AlX₂

wherein R₅ and R₆ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl or C₆₋₁₀aryl, preferably C₁₋₇alkyl, and X is halogen,

to obtain the compound of formula (IV), or salt thereof,
such as an amine salt thereof,



ii) adding to the resulting reaction mixture of step i) an azide reagent
to obtain the compound of formula (I).

5. The process according to any one of the preceding claims, wherein R is benzyl, p-methoxybenzyl, allyl or propargyl, more preferably, benzyl, allyl or propargyl, most preferably benzyl.

6. The process according to any one of the preceding claims, wherein the organoaluminium halide is dimethyl aluminium chloride or diethylaluminium chloride, preferably diethylaluminium chloride.

7. The process according to any one of the preceding claims, wherein R is benzyl and the organoaluminium halide is diethylaluminium chloride.

8. The process according to any one of the preceding claims, wherein the azide reagent is selected from a metal salts of hydrazoic acid, a salt of hydrazoic acid with an organic base and an azide of formula $R_7R_8MN_3$ wherein M is boron or aluminium, preferably aluminium, R_7 and R_8 are, independently from one another, C_{1-7} alkyl, C_3-C_8 alkenyl, $C_3-cycloalkyl$, $C_{3-8}cycloalkyl-C_{1-7}alkyl$ or $C_{6-10}aryl-C_{1-7}alkyl$, preferably $C_{1-7}alkyl$.

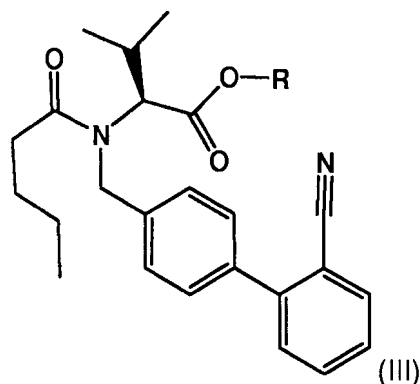
9. The process according to any one of the preceding claims, wherein the azide reagent is of formula $R_7R_8MN_3$ wherein M is aluminium or boron, preferably aluminium, R_7 and

R8 are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₇alkyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₇alkyl, preferably C₁₋₇alkyl, preferably, the azide reagent is diethylaluminium azide or dimethylaluminium azide, more preferably diethylaluminium azide.

10. The process according to claim 4, wherein the azide reagent is of formula R⁷R⁸MN₃, wherein M is aluminium, R⁷ and R⁸ are, independently from one another, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkyl-C₁₋₇alkyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₇alkyl, preferably C₁₋₇alkyl, and is formed in-situ by adding a metal salt of hydrazoic acid to the reaction mixture of step i), which comprises an excess amount, preferably 2 or more equivalents, of the organoaluminium halide reagent of formula R⁵R⁶AlX, as defined herein.

11. The process according to claim 10, wherein the organoaluminium halide reagent of formula R⁵R⁶AlX is diethylaluminium chloride and wherein the radical R for the compound of formula (III) is benzyl, p-methoxybenzyl, allyl or propargyl, more preferably, benzyl, allyl or propargyl, most preferably benzyl.

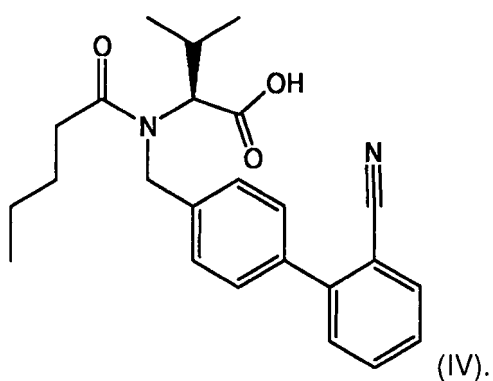
12. A compound of formula (III), or salt thereof,



wherein R is benzyl, allyl, cinnamyl, prenyl or propargyl, more preferably, benzyl.

13. An amine salt of the compound of formula (IV)

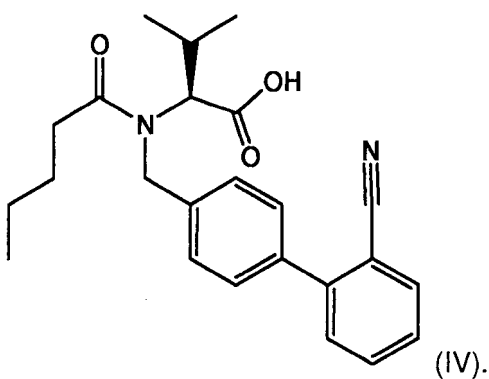
8



14. Use of an organoaluminium halide of formula R_5R_6AlX or R_5AlX_2 wherein R_5 and R_6 are, independently from one another, C_{1-7} alkyl, C_3-C_8 alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, preferably C_{1-7} alkyl, and X is halogen to convert an ester group into a free acid.

15. Use of an organoaluminium halide of formula R_5R_6AlX or R_5AlX_2 wherein R_5 and R_6 are, independently from one another, C_{1-7} alkyl, C_3-C_8 alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, preferably C_{1-7} alkyl, and X is halogen in a process for the manufacture

- of valsartan, or salt thereof; or
- of a compound of formula (IV), or salt thereof,



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/066041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C253/30 C07D257/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 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, 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 1 714 963 A1 (IPCA LAB LTD [IN]) 25 October 2006 (2006-10-25) examples 1-3	12
X	EP 1 533 305 A1 (DIPHARMA SPA [IT]) DIPHARMA FRANCIS SRL [IT]) 25 May 2005 (2005-05-25) example 7	13
A	CN 101 450 917 A (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL [CN]) 10 June 2009 (2009-06-10) * abstract	1-11
A	WO 2008/004110 A2 (AUROBINDO PHARMA LTD [IN]; BUDIDET SANKAR REDDY [IN]; NATARAJAN SENTHI) 10 January 2008 (2008-01-10) claim 7; example II	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2010

Date of mailing of the international search report

15/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Scheid, Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/066041

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/049586 A1 (BELUPO LIJEKOVI KOZMETIKA D D [HR]; CEPANEC IVICA [HR]; LITVIC MLADEN) 2 June 2005 (2005-06-02) claims 1,2; examples 9-11	1-11
A	WO 2005/014602 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application page 20; example 12	1-11
X	SALOMON C J ET AL: "Recent developments in chemical deprotection of ester functional groups" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/S0040-4020(01)90225-X, vol. 49, no. 18, 30 April 1993 (1993-04-30), pages 3691-3734, XP026596583 ISSN: 0040-4020 [retrieved on 1993-04-30] page 3702 - page 3704	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/066041

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1714963	A1	25-10-2006	US 2006281801 A1	14-12-2006
EP 1533305	A1	25-05-2005	AT 386027 T	15-03-2008
			ES 2300692 T3	16-06-2008
			JP 2005154442 A	16-06-2005
			PT 1533305 E	22-04-2008
			US 2005131038 A1	16-06-2005
CN 101450917	A	10-06-2009	NONE	
WO 2008004110	A2	10-01-2008	EP 2057132 A2	13-05-2009
			US 2009281326 A1	12-11-2009
WO 2005049586	A1	02-06-2005	HR 20030965 A2	31-08-2005
WO 2005014602	A1	17-02-2005	AR 045995 A1	23-11-2005
			AT 450541 T	15-12-2009
			AU 2004263265 A1	17-02-2005
			BR PI0412558 A	19-09-2006
			CA 2532175 A1	17-02-2005
			CN 1852908 A	25-10-2006
			CO 5670370 A1	31-08-2006
			DK 1646636 T3	06-04-2010
			EC SP066282 A	28-07-2006
			EP 1646636 A1	19-04-2006
			EP 2116548 A1	11-11-2009
			ES 2336333 T3	12-04-2010
			HK 1093509 A1	09-07-2010
			HR 20100088 T1	30-06-2010
			IS 8303 A	14-02-2006
			JP 2009513555 T	02-04-2009
			KR 20060038994 A	04-05-2006
			MA 27906 A1	02-05-2006
			MX PA06000561 A	30-03-2006
			NZ 544644 A	31-07-2008
			PE 17862009 A1	14-12-2009
			PT 1646636 E	29-01-2010
			SI 1646636 T1	31-03-2010
			US 2007043098 A1	22-02-2007
			ZA 200600312 A	28-02-2007

52

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO
DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
(PCT)

(43) Fecha de Publicación Internacional 5 de mayo de 2011 (05.05.211)		(10) Número de Publicación Internacional: WO 2011/051213 A1	
(51) Clasificación de Patentes Internacional: C07C 253/30 (2006.01) C07D 257/04 (2006.01)		(81) Estados designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.	
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2010/066041			
(22) Fecha de Presentación Internacional: 25 de octubre de 2010 (25.10.2010)			
(25) Idioma de Presentación:	Inglés		
(26) Idioma de Publicación:	Inglés	(82) Estados designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Información de Prioridad: 09174264.3 27 de octubre de 209 (27.10.2009) EP			
(71) Solicitante (para todos los estados designados, excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).			
(72) Inventores; y		Declaraciones bajo la Regla 4.17:	
(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): SEDELMEIER, Gottfried [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). RAMPF, Florian Andreas [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). GRIMLER, Dominique [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).		- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y ser otorgado una patente (Regla 4.17(ii))	
		Publicada:	
		Con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))	
(74) Agente: CHEFFRIES, Charles; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).			

(54) Título: PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a procesos para la elaboración de un bloqueador de los receptores de angiotensina (ARB; también denominado como antagonista de los receptores de angiotensina II o antagonista del receptor AT₁), y a sales de los mismos, a intermediarios novedosos, y a los pasos del proceso.

26

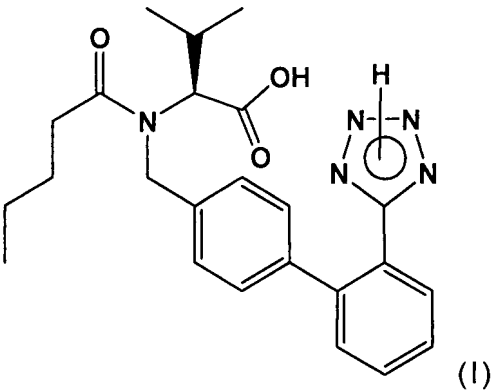
PROCESO PARA LA ELABORACIÓN
DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

Campo de la Invención

5 La invención se refiere a procesos novedosos, a pasos de proceso novedosos, y a intermediarios novedosos útiles en la síntesis de valsartan.

Antecedentes de la Invención

10 La presente invención se refiere a procesos para la preparación de valsartan. El valsartan, es decir, (S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amina, es un antagonista de los receptores de angiotensina II utilizado, por ejemplo, para el tratamiento de hipertensión, y tiene la
15 siguiente estructura:



20 El valsartan y su síntesis se describen en la Patente Europea Número EP-A-0443983 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5399578, en los ejemplos particulares 16,
25 37 y 54 de las mismas.

Uno de los elementos estructurales clave del valsartan es su fracción de tetrazol. En la literatura se describen diferentes métodos para la preparación de tetrazoles. Por ejemplo, en la técnica se sabe que se pueden preparar derivados de tetrazol mediante la reacción

5 de un grupo ciano con un reactivo de azida, es decir, un proceso que involucra una reacción de cicloadición [3+2] que conduce a la formación de tetrazoles 5-sustituidos. Por ejemplo, la Patente Europea Número EP 0536400 describe la preparación de un compuesto de tetrazol mediante la reacción de un grupo ciano con

10 ácido hidrazoico o una sal del mismo, tal como las sales de metales, por ejemplo, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, azida de sodio, azida de potasio, azida de calcio, azida de magnesio, azida de aluminio, o azida de estaño), y las sales con bases orgánicas (por ejemplo, azida de tetrametil-guanidinio).

15 También se sabe que los tetrazoles se pueden preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,874,867, mediante la reacción de un grupo ciano con una azida de organoestaño. Los métodos para la formación de tetrazol, que utilizan azidas de organoestaño, necesitan

20 un cuidado especial en los procesos de producción, debido a los problemas ecológicos, y a que requieren de una cantidad significativa de pasos de proceso adicionales para reciclarlas a partir del agua de desecho, y para removerlas del producto de tetrazol deseado, aumentando de esta manera adicionalmente los costos de

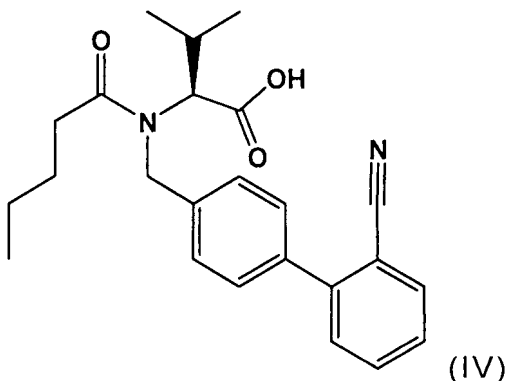
25 producción. Una alternativa al uso de las azidas de organoestaño

af

adecuada para el medio ambiente, es el uso azidas de trialquil-
amonio o azidas de tetra-alquil-amonio; sin embargo, cuando se
utilizan estos reactivos, se pueden formar sublimados volátiles en los
reactores de reacción, los cuales tienen el riesgo de explosión y, por
5 consiguiente, no son fáciles de manejar en la producción a gran
escala.

Existe una fuerte necesidad de desarrollar nuevas variantes del
proceso de formación de tetrazol, que eliminen los inconvenientes
anteriormente mencionados. Se ha demostrado que las azidas de
10 organoboro y las azidas de organoaluminio ofrecen una alternativa
atractiva para las azidas de organoestaño en las cicloadiciones [2+3]
con nitritos para formar tetrazoles. Estos compuestos de boro y
aluminio, en particular los compuestos de aluminio, están disponibles
a escalas considerablemente grandes, y son económicos. En
15 particular, como se describe en la Publicación Internacional Número
WO 2005/014602, estas azidas son útiles en un proceso para la
producción de valsartan, el cual comprende hacer reaccionar un
compuesto de la fórmula (IV), o un éster del mismo:

20

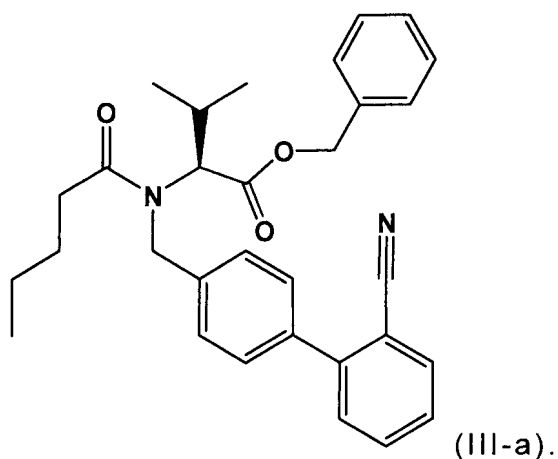


25

en donde un éster preferido de un compuesto de la fórmula (IV)

es, por ejemplo, un bencil-éster del mismo, el cual tiene la fórmula (III-a):

5



(III-a).

10 Por consiguiente, una modalidad de la metodología para la formación de tetrazol descrita en la Publicación Internacional Número WO 2005/014602, se refiere a un proceso de un recipiente, en donde, mediante el uso de un solo reactivo de azida, tienen lugar dos reacciones: la conversión de una fracción de éster en una

15 fracción de ácido, y la conversión de un grupo ciano en un tetrazol. Un proceso de un recipiente involucra la realización de dos o más pasos de reacción sin aislamiento de las especies intermediarias. Por consiguiente, son métodos sintéticos industrialmente convenientes, debido a que reducen los pasos del procesamiento y,

20 por consiguiente, se reduce la cantidad de solventes requeridos y el tiempo y mano de obra requeridos entre los pasos consecutivos del proceso de manufactura.

En el proceso de un recipiente anteriormente mencionado, se observa que la conversión de la fracción de éster en la fracción de

25 ácido conduce a sub-productos de acil-azida, los cuales a su vez

pueden formar sub-productos de isocianato y/o de carbamato. La conversión de una fracción de alquil-éster en una acil-azida en la presencia de un reactivo de azida de organoaluminio también es conocida por la persona experta a partir de las referencias de la literatura, tales como *Tetrahedron Letters*, 1994, 35, 4947. La formación de sub-productos de acil-azida es indeseable, debido a que se forman a costa de una disminución en el rendimiento del producto deseado. Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo para la preparación de valsartan, que tenga muchas de las ventajas del proceso descrito en la Publicación Internacional Número WO 2005/014602, pero que elimine la formación de los sub-productos mencionados.

Se encuentra que la presente invención satisface el objetivo y, por consiguiente, proporciona un método para convertir un éster de un compuesto de la fórmula (IV), de preferencia un éster como se describe más adelante, en valsartan. De conformidad con lo anterior, el proceso de acuerdo con la presente invención muestra una o más de las siguientes ventajas: (1) no requiere de un paso del proceso en donde se utilice una azida de organoestaño y, por consiguiente es adecuado para el medio ambiente; (2) no requiere de un paso del proceso en donde se utilice un costoso catalizador de metal de transición, tal como Pd/C, para la desprotección de un éster, tal como un bencil-éster; (3) es económicamente atractivo; (4) se puede llevar a cabo a una gran escala; (5) se puede llevar a cabo opcionalmente en una forma de un recipiente y, por consiguiente, se

reduce el tiempo y mano de obra requeridos para los procedimientos, tales como el aislamiento de los productos intermediarios y el reemplazo del solvente; (6) proporciona productos objetivo enantioméricamente puros; y (7) elimina la formación de los sub-
5 productos anteriormente mencionados. Por consiguiente, los métodos de preparación de la presente invención son convenientes para la preparación industrial de valsartan.

Breve Descripción de la Invención

10 Durante una investigación de los procesos de un recipiente para preparar valsartan, se encontró un método novedoso para convertir el grupo éster de un compuesto de la fórmula (III), como se define en la presente, en el ácido libre de la fórmula (IV), como se describe anteriormente. Es decir, en un aspecto, la presente
15 invención se refiere a la conversión de un grupo éster, tal como un bencil-éster, en un ácido libre, mediante el uso de un reactivo de haluro de organoaluminio. El uso de un reactivo de haluro de organoaluminio para efectuar esta reacción química proporciona muchas ventajas, como se explica posteriormente en la presente.
20 Típicamente, un bencil-éster se convierte en un ácido libre bajo condiciones de hidrogenación (es decir, con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición, tal como un catalizador de paladio). Con la utilización de un reactivo de haluro de organoaluminio, se elimina el uso de hidrógeno flamable, no se
25 necesitan reactores presurizados, y no se necesitan los costosos

catalizadores de metales de transición. Más aún, el uso de un reactivo de haluro de organoaluminio es conveniente tanto en términos de toxicidad como de costos.

En *Tetrahedron Letters*, 1979, 2793, se reporta que el compuesto inorgánico AlCl_3 puede efectuar la remoción de un grupo bencil-éster para proporcionar el ácido libre. Por consiguiente, el hallazgo de que un haluro de organoaluminio puede efectuar la conversión de un grupo éster en un ácido libre es nuevo y, más aún, totalmente sorprendente. En adición, el uso de un reactivo de haluro de organoaluminio proporciona medios para preparar *in situ* un reactivo de azida de organoaluminio y, por consiguiente, permite hacer la subsiguiente conversión de un grupo ciano en un grupo tetrazol, sin que se tenga que aislar el ácido libre intermediario. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención también permite hacer la preparación de valsartan por medio de un proceso de un recipiente, en donde el uso de un reactivo de haluro de organoaluminio efectúa la conversión de un grupo éster en un grupo ácido, y el uso de un reactivo de azida, tal como un reactivo de azida de organoaluminio, de preferencia preparado *in situ* a partir del reactivo de haluro de organoaluminio, efectúa la conversión de un grupo ciano en un grupo tetrazol.

Descripción Detallada de la Invención

El proceso para la preparación de los compuestos de las fórmulas (III), (IV), y (V), como se define en la presente más

adelante, se ha descrito en la literatura. Por ejemplo, la preparación de un compuesto de la fórmula (IV) se ha descrito en el *Chinese Journal of Pharmaceuticals* **2001**, 32(9), 385 y en la Patente Europea Número EP1533305A1. Empleando los métodos convencionales conocidos por la persona experta en este campo, por ejemplo, como se describe en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic transformations: A Guide to Functional Group Preparations", Segunda Edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, el compuesto de la fórmula (III) se puede convertir en un compuesto de la fórmula (IV) por medio de una reacción de esterificación. En particular, la preparación de un compuesto de la fórmula (IV), en donde R es bencilo, se ha descrito en *Organic Process Research & Development* **2007**, 11, 892.

15 A. Uso de un reactivo de haluro de organoaluminio para convertir un grupo éster en un ácido libre

En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

20 en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para convertir un grupo éster en un ácido libre.

25 En particular, la presente invención se refiere al uso de un

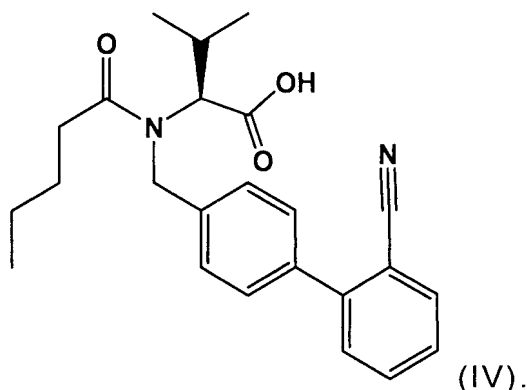
haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para convertir un grupo éster en un ácido libre,

en particular, en un proceso para la elaboración de:

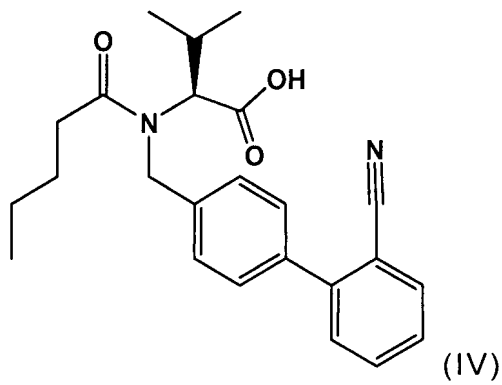
- valsartan, o una sal del mismo; o
- un compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo:



B. Conversión de un grupo éster en un ácido libre con un reactivo de haluro de organoaluminio

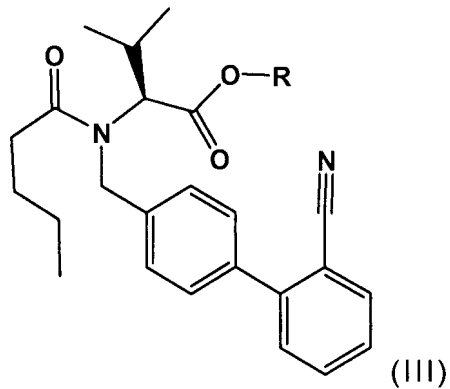
B.1: Conversión de un grupo éster en un ácido libre en un compuesto que contiene ciano

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (IV) o una sal del mismo, tal como una sal de amina del mismo:

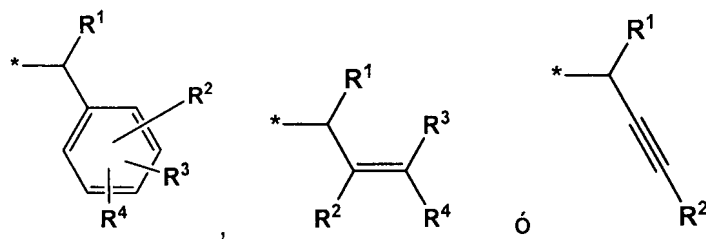


el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



en donde R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituído o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

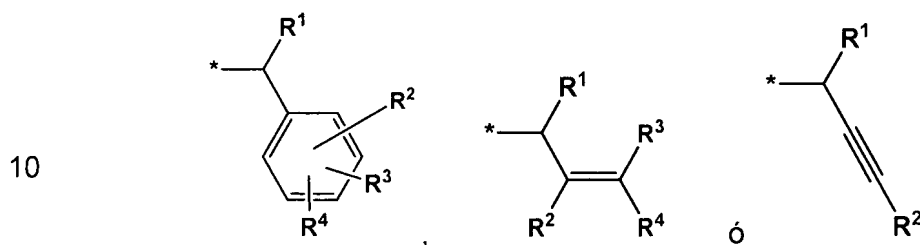
con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro,

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

5 para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (III) es:



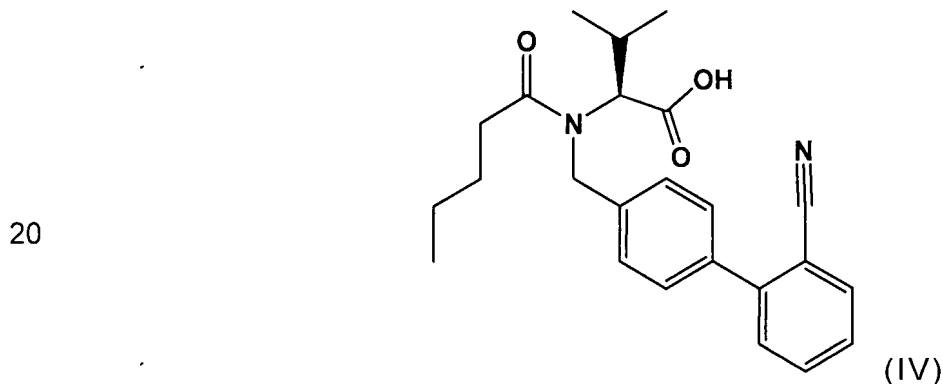
en donde R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

25 R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes unos de otros, y son

hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes
5 seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de
10 carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

En particular, un proceso para la elaboración de un compuesto
15 de la fórmula (IV) o una sal del mismo,

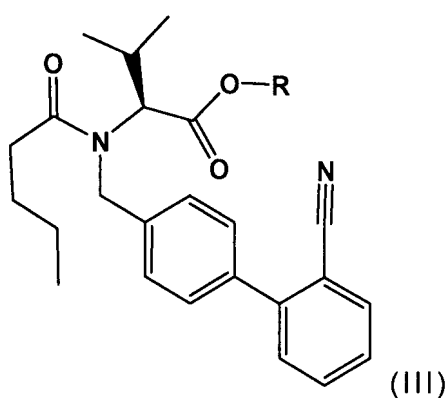
tal como una sal de amina del mismo:



el cual comprende:

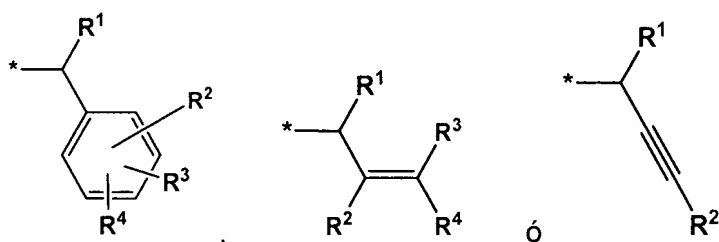
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del
25 mismo:

5



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

10



15

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

20

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno,

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

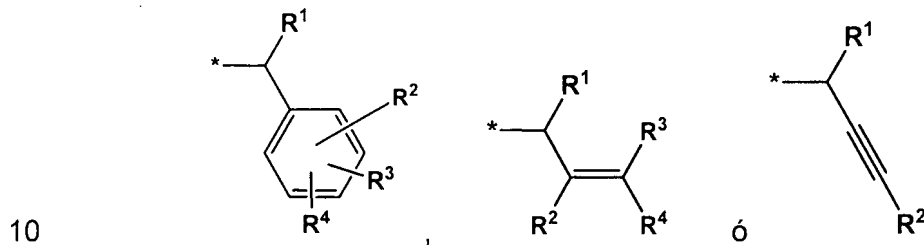
25

en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

- 5 En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (III) es:

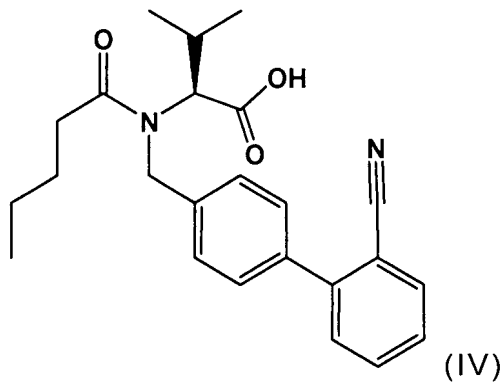


en donde R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

- 15 R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno.

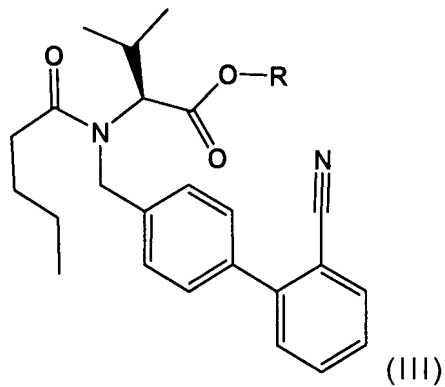
- 20 De preferencia, un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (IV) o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo:

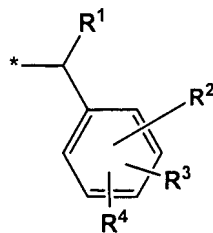


el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es:



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son

5

hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, más
5 preferiblemente hidrógeno,

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de
10 carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

De preferencia, el grupo R, para cualquiera de los procesos
15 detallados anteriormente (es decir, sección B.1), es bencilo, p-metoxi-bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, más preferiblemente bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, de una manera muy preferible, bencilo.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente (es
20 decir, sección B.1), de preferencia, el haluro de organoaluminio es de la fórmula R_5R_6AlX , en donde R_5 , R_6 y X son como se definen anteriormente, y es, por ejemplo, cloruro de dietil-aluminio o cloruro de dimetil-aluminio, más preferiblemente cloruro de dietil-aluminio.

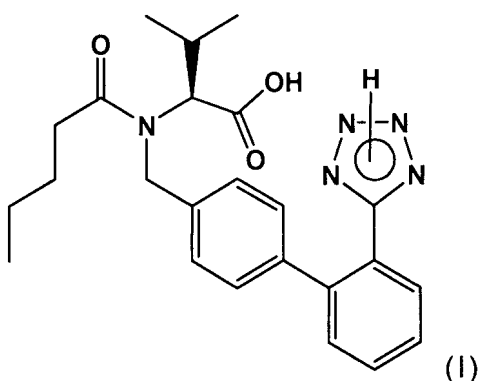
La proporción molar de un haluro de organoaluminio, como se
25 describe en la presente, a un compuesto de la fórmula (III), como se

describe en la presente, es, por ejemplo, de 6:1, tal como de 5:1, de preferencia de 4:1 ó de 3:1.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente, la temperatura de reacción está de preferencia en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente, por ejemplo, un intervalo de temperatura de reacción es de 20°C a 170°C, de preferencia, de 60°C a 130°C.

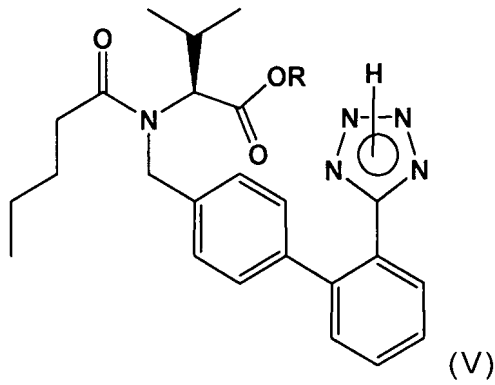
B.2: Conversión de un grupo éster en un ácido libre en un compuesto que contiene tetrazol: Síntesis de valsartan

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

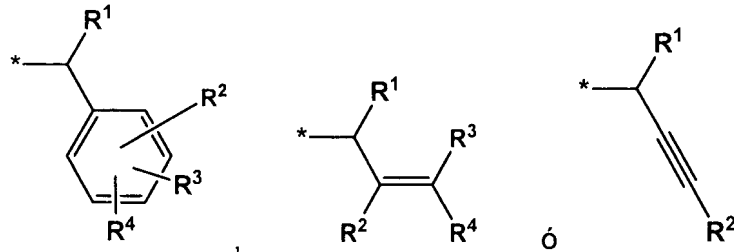


el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son

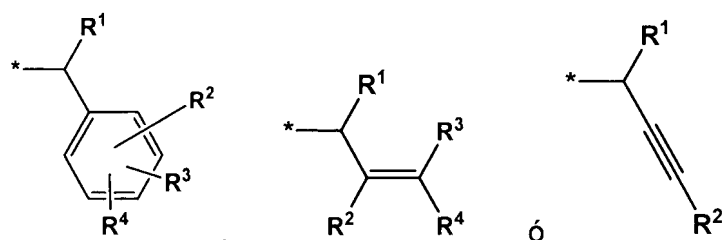
hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes
 5 seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de
 10 carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AIX o
 15 R_5AIX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de
 20 carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (V) es:

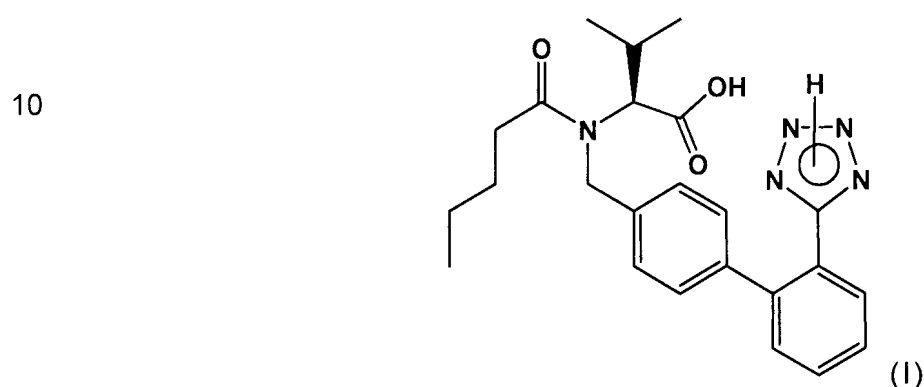


5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono; y

20 R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono; y

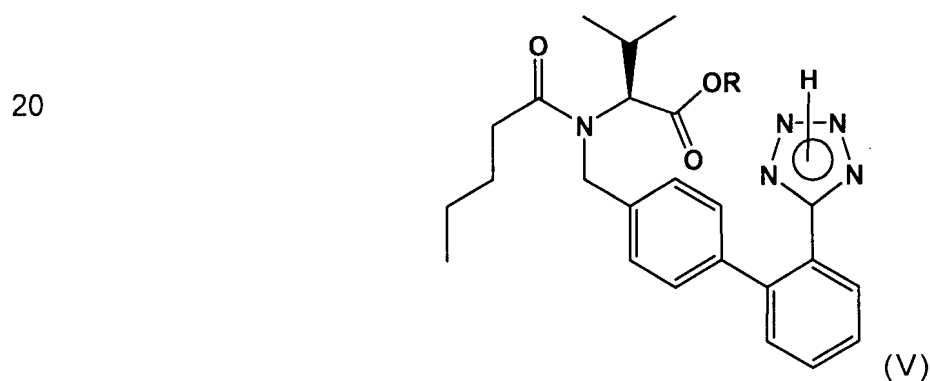
a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

En particular, un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:

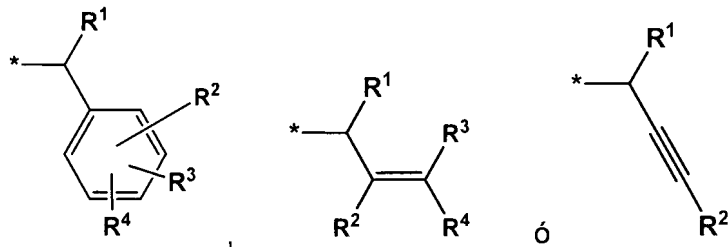


15 el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:



25 en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

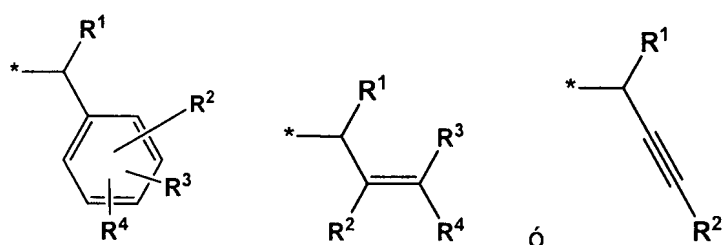
10 R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno,

15 con un haluro de organoaluminio de la fórmula R5R6AlX o R5AlX₂,

20 en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (V) es:



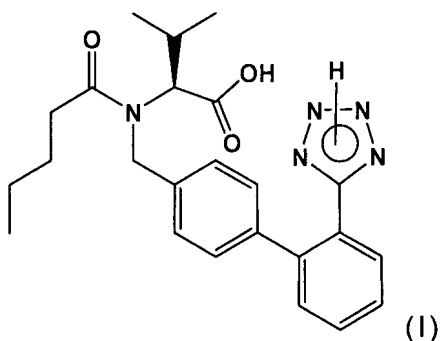
5

en donde R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

10 R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno.

15 De preferencia, un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:

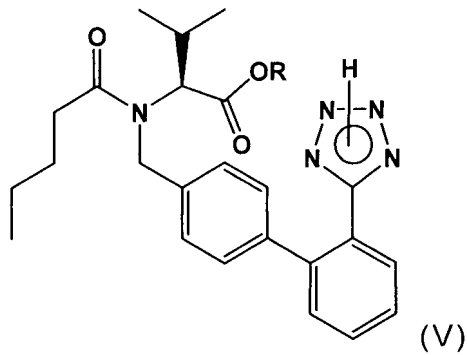
20



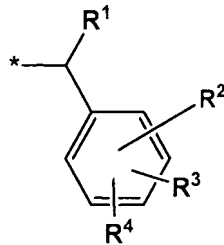
el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:

25



en donde R es:



en donde R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno,

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R⁵R⁶AlX o R⁵AlX₂,

en donde R⁵ y R⁶ son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10

átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

De preferencia, el grupo R, para cualquiera de los procesos
5 detallados anteriormente (es decir, sección B.2), es bencilo, p-
metoxi-bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, más
preferiblemente bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, de una
manera muy preferible, bencilo.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente (es
10 decir, sección B.2), de preferencia, el haluro de organoaluminio es
de la fórmula R_5R_6AlX , en donde R_5 , R_6 y X son como se definen
anteriormente, y es, por ejemplo, cloruro de dietil-aluminio o cloruro
de dimetil-aluminio, más preferiblemente cloruro de dietil-aluminio.

La proporción molar de un haluro de organoaluminio, como se
15 describe en la presente, a un compuesto de la fórmula (V), como se
describe en la presente, es, por ejemplo, de 6:1, tal como de 5:1, de
preferencia de 4:1 ó de 3:1.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente, la
temperatura de reacción está de preferencia en el intervalo de
20 temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de
ebullición del solvente, por ejemplo, un intervalo de temperatura de
reacción es de 20°C a 170°C, de preferencia, de 60°C a 130°C.

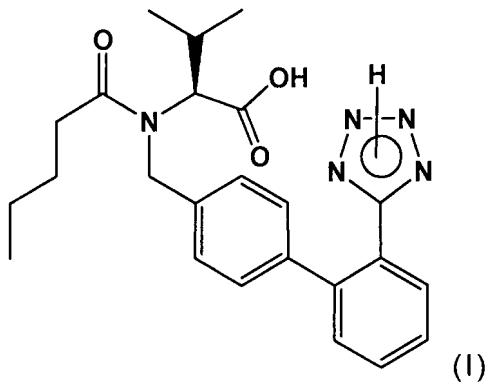
C. Síntesis de valsartan por medio de la conversión de un grupo
25 éster en un ácido libre con un reactivo de haluro de organoaluminio,

seguida por la conversión de un grupo ciano en un tetrazol.

C.1: Síntesis por pasos de valsartan

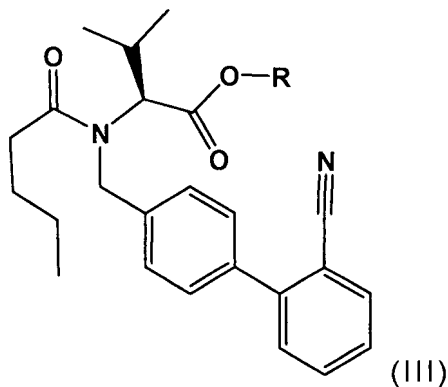
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de valsartan, en donde la conversión de un grupo éster en un ácido libre, y la conversión de un grupo ciano en un tetrazol, tienen lugar por pasos, es decir, en dos pasos separados con aislamiento de las especies intermediarias.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso por pasos para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

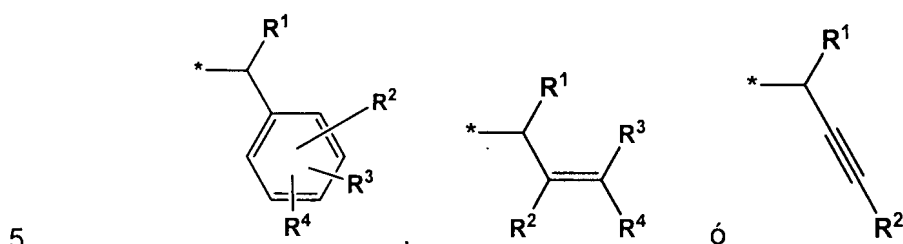


el cual comprende los pasos de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



en donde R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres

10 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de

15 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes unos de otros, y son

20 hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de

25 carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7



átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

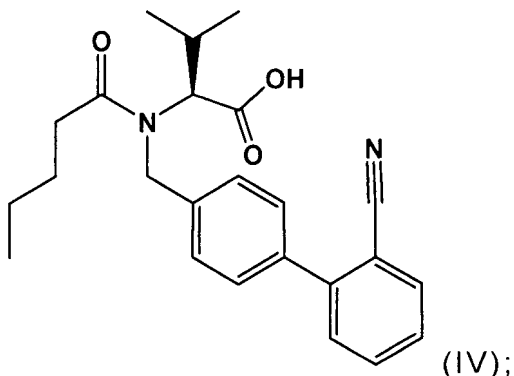
con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo:

20



25

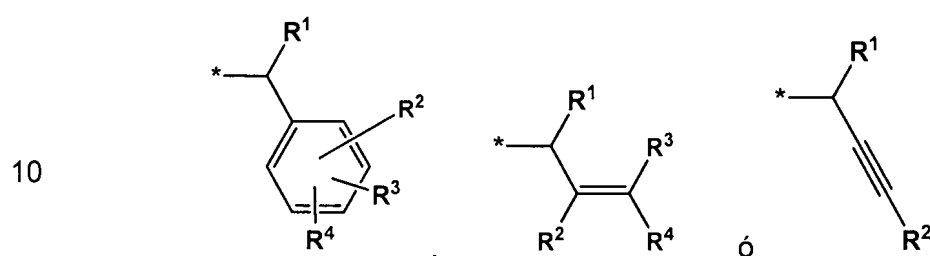
ii) tratar el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del

mismo,

tal como una sal de amina del mismo,

con un reactivo de azida, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

5 En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (III) es:

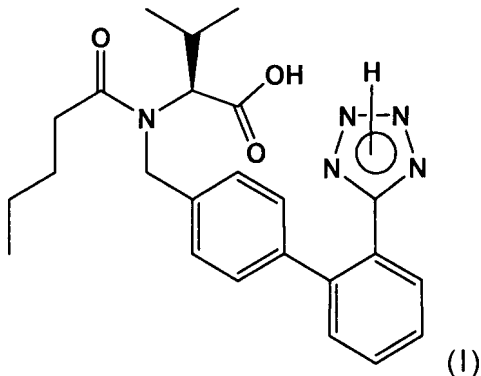


15 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

25

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

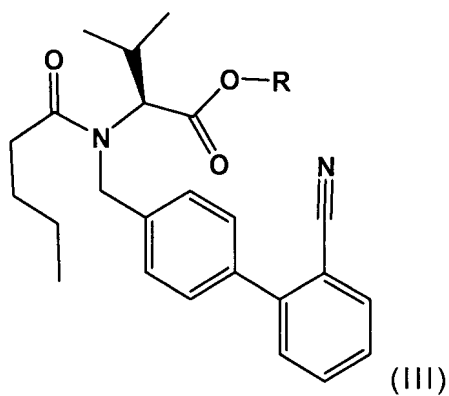
En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:



el cual comprende:

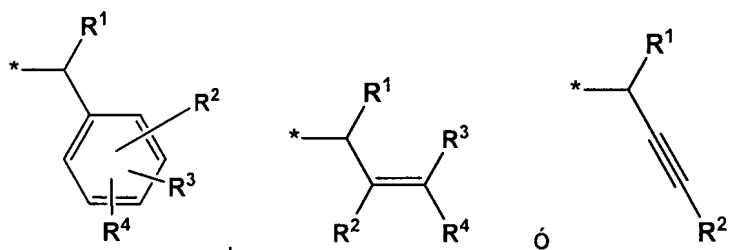
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:

5



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

10



15

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

20

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno,

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

25

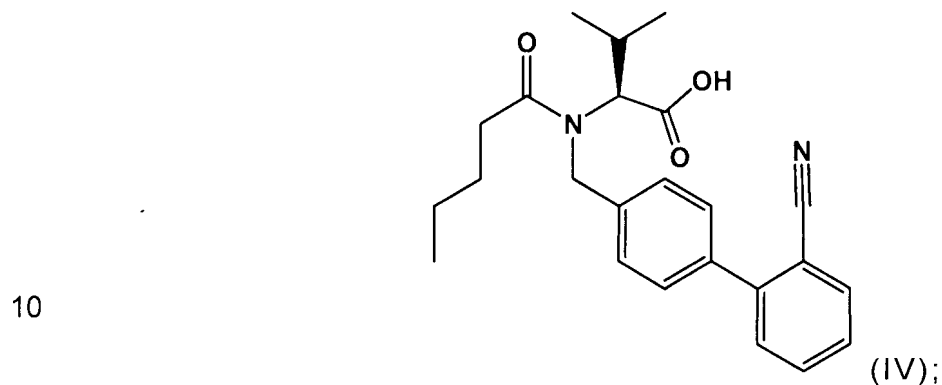
en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenido de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10

62

átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

5 tal como una sal de amina del mismo:

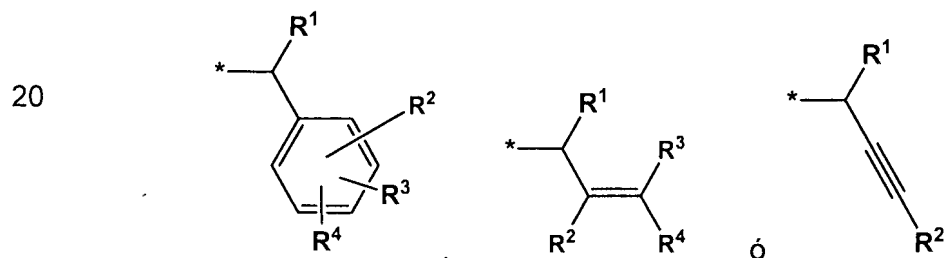


ii) tratar el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo,

15 con un reactivo de azida, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (III) es:

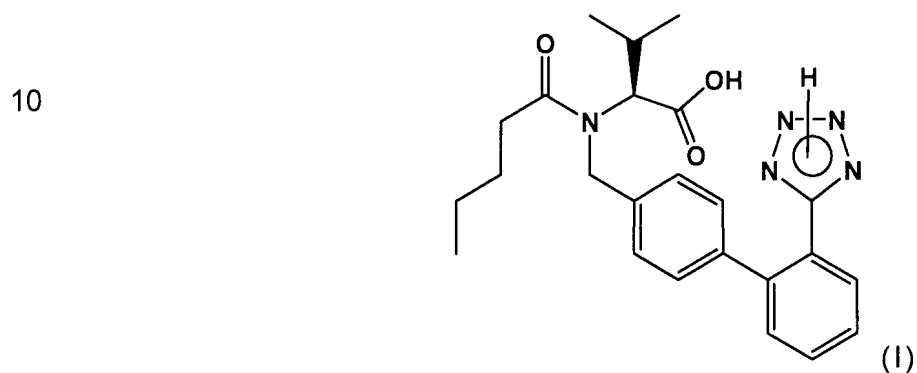


25 en donde R₁ es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia

hidrógeno; y

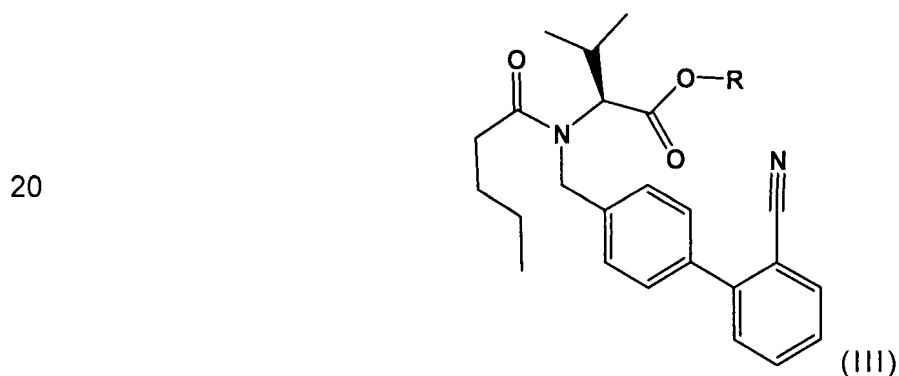
R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:



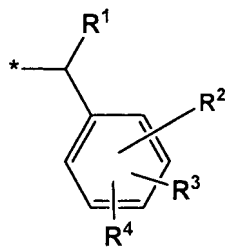
15 el cual comprende:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es:

25



5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

10 R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno,

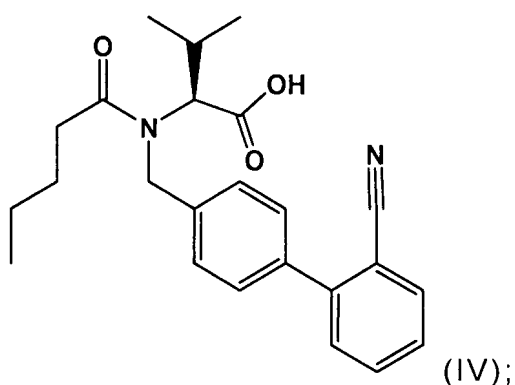
15 con un haluro de organoaluminio de la fórmula R5R6AlX o R5AlX₂,

20 en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

 para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

 tal como una sal de amina del mismo:

25



5

ii) tratar el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo,

10 con un reactivo de azida, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

Los reactivos de azida preferidos son, por ejemplo, las sales de metales de ácido hidrazoico, tales como las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida de calcio, azida de magnesio, azida de aluminio), las sales de ácido hidrazoico con bases orgánicas (por ejemplo, azida de tetrametil-guanidinio), o una azida de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es boro o aluminio, de preferencia aluminio, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. En particular, el reactivo de azida es de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es aluminio

25

o boro, de preferencia aluminio, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. De preferencia, el reactivo de azida es azida de dietil-aluminio o azida de dimetil-aluminio, más preferiblemente azida de dietil-aluminio.

De preferencia, el grupo R, para cualquiera de los procesos detallados anteriormente (es decir, sección C.1), es bencilo, p-metoxi-bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, más preferiblemente bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, de una manera muy preferible, bencilo.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente (es decir, sección C.1), de preferencia, el haluro de organoaluminio es de la fórmula R_5R_6AlX , en donde R5, R6 y X son como se definen anteriormente, y es, por ejemplo, cloruro de dietil-aluminio o cloruro de dimetil-aluminio, más preferiblemente cloruro de dietil-aluminio.

La proporción molar de un haluro de organoaluminio, como se describe en la presente, a un compuesto de la fórmula (III), como se describe en la presente, es, por ejemplo, de 6:1, tal como de 5:1, de preferencia de 4:1 ó de 3:1.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente, la temperatura de reacción del paso i) está de preferencia en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el

punto de ebullición del solvente, por ejemplo, un intervalo de temperatura de reacción es de 20°C a 170°C, de preferencia, de 60°C a 130°C.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente, la temperatura de reacción del paso ii) está de preferencia en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente, por ejemplo, un intervalo de temperatura de reacción es de 20°C a 170°C, de preferencia, de 60°C a 130°C.

10

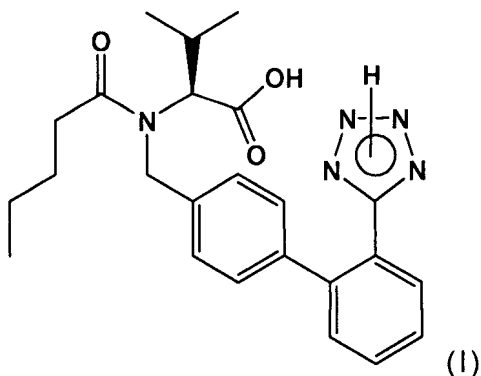
C.2: Síntesis de un recipiente de valsartan

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un proceso para la elaboración de valsartan, en donde la conversión de un grupo éster en un ácido libre, y la conversión de un grupo ciano en un tetrazol, tienen lugar en un proceso de un recipiente.

15

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso de un recipiente para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

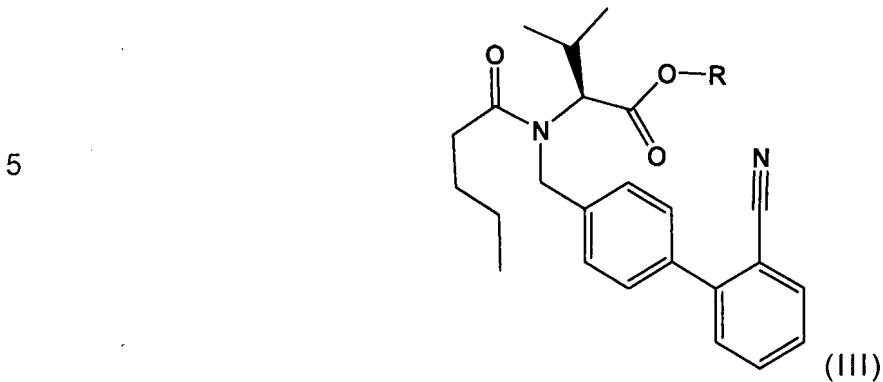
20



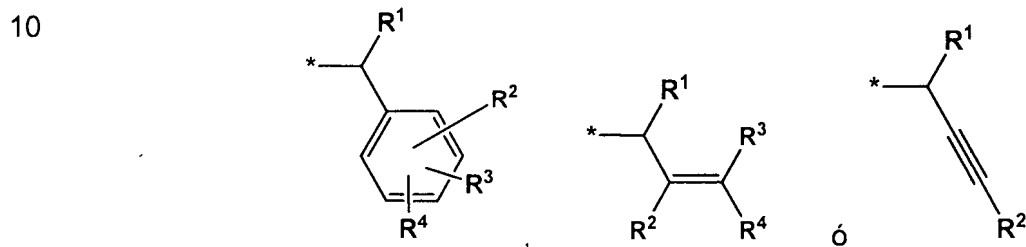
25

el cual comprende:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7

15

20

25

átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

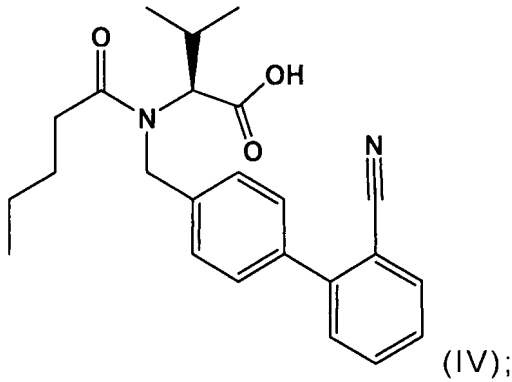
con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo:

5



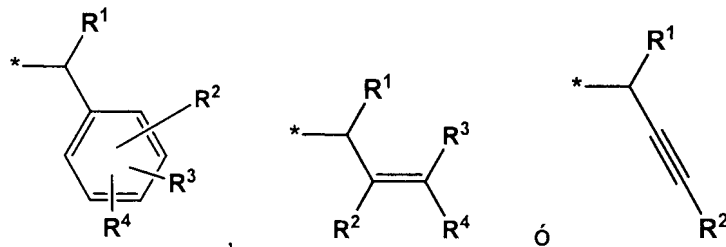
ii) agregar a la mezcla de reacción resultante del paso i), un reactivo de azida,

para obtener el compuesto de la fórmula (I).

10

En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (III) es:

15



20

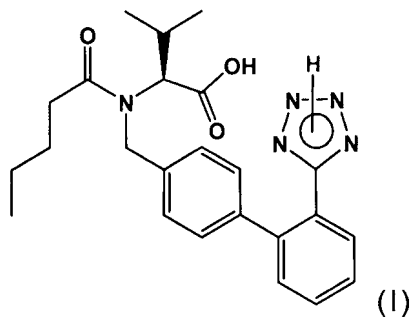
25

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7

átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

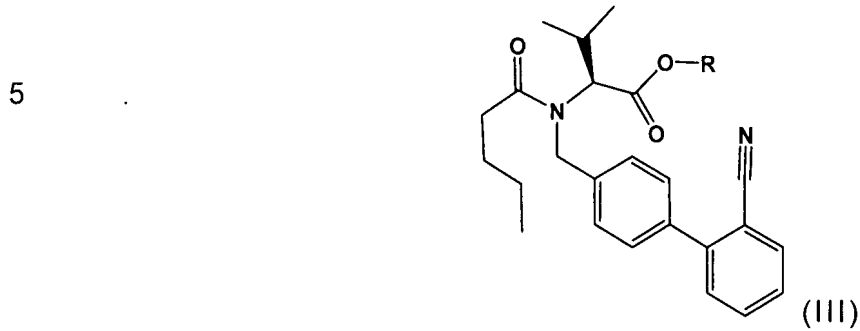
R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son
 5 hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituído o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes
 10 seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7
 15 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso de un
 recipiente para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o
 20 una sal del mismo:



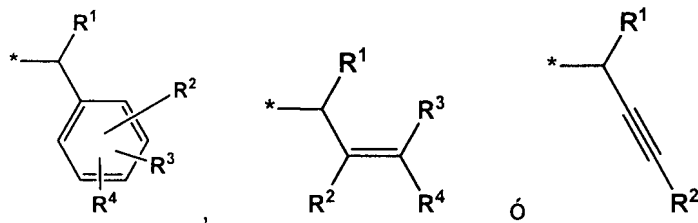
el cual comprende:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

10



15 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno; y

20 R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno,

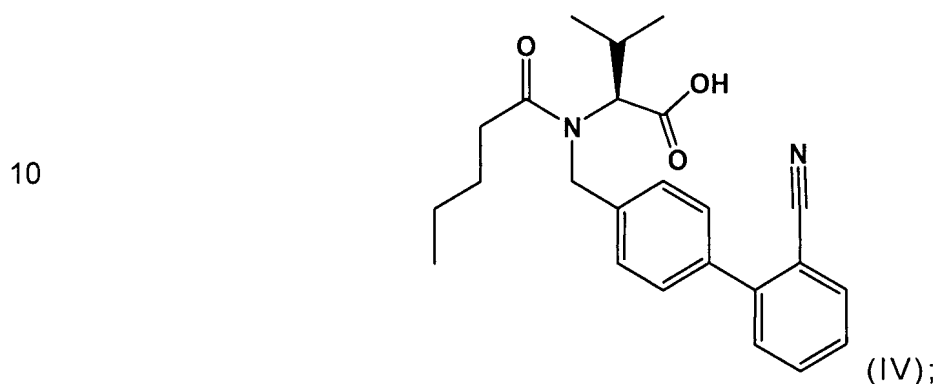
con un haluro de organoaluminio de la fórmula R5R6AlX o R5AlX₂,

25 en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro,

alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

5 para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

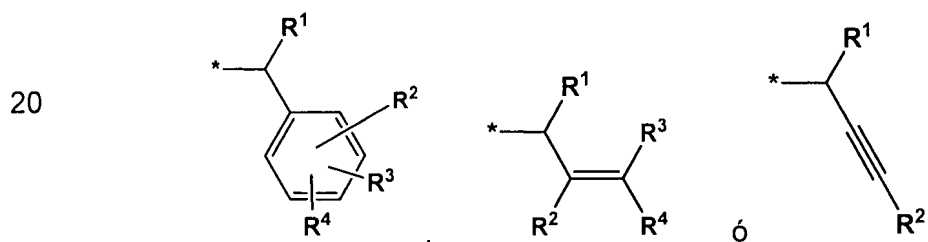
tal como una sal de amina del mismo:



15 ii) agregar a la mezcla de reacción resultante del paso i), un reactivo de azida,

para obtener el compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad preferida del proceso anterior, el término R para el compuesto de la fórmula (III) es:



25 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia

hidrógeno; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia hidrógeno.

Los reactivos de azida preferidos son, por ejemplo, las sales de metales de ácido hidrazoico, tales como las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida de calcio, azida de magnesio, azida de aluminio), las sales de ácido hidrazoico con bases orgánicas (por ejemplo, azida de tetrametil-guanidinio), o una azida de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es boro o aluminio, de preferencia aluminio, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. En particular, el reactivo de azida es de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es aluminio o boro, de preferencia aluminio, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos

de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. De preferencia, el reactivo de azida es azida de dietil-aluminio o azida de dimetil-aluminio, más preferiblemente azida de dietil-aluminio.

En una modalidad preferida, el reactivo de azida es de la
5 fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es aluminio, R_7 y R_8 son como se definen anteriormente, y se prepara *in situ* mediante la adición de una sal de metal de ácido hidrazoico, por ejemplo, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, azida de litio, azida de sodio, azida de potasio, azida de calcio, azida de magnesio o
10 azida de aluminio) a un reactivo de haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6MX , como se define en la presente. De preferencia, la preparación *in situ* mencionada tiene lugar mediante la adición de la sal de metal de ácido hidrazoico a la mezcla de reacción del paso i). En esta modalidad preferida, la conversión del reactivo de haluro de
15 organoaluminio hasta el reactivo de azida de organoaluminio tiene lugar a temperatura ambiente, y la siguiente reacción de formación de tetrazol tiene lugar con calentamiento arriba de la temperatura ambiente, de preferencia, de 60°C a 130°C, tal como de 90°C a 130°C. En esta modalidad, se puede utilizar una cantidad en exceso, por ejemplo, una cantidad de entre 1.2 y 2 equivalentes, o una
20 cantidad de 2 o más equivalentes, del reactivo de azida, de preferencia una cantidad de 2 o más equivalentes.

De preferencia, el grupo R, para cualquiera de los procesos detallados anteriormente (es decir, sección C.2), es bencilo, p-metoxi-bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, más
25

preferiblemente bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, de una manera muy preferible, bencilo.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente (es decir, sección C.2), de preferencia, el haluro de organoaluminio es de la fórmula R_5R_6AlX , en donde R_5 , R_6 y X son como se definen anteriormente, y es, por ejemplo, cloruro de dietil-aluminio o cloruro de dimetil-aluminio, más preferiblemente cloruro de dietil-aluminio.

La proporción molar de un haluro de organoaluminio, como se describe en la presente, a un compuesto de la fórmula (III), como se describe en la presente, es, por ejemplo, de 6:1, tal como de 5:1, de preferencia de 4:1 ó de 3:1.

En cualquiera de los procesos detallados anteriormente, la temperatura de reacción del paso i) está de preferencia en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente, por ejemplo, un intervalo de temperatura de reacción es de 20°C a 170°C, de preferencia, de 60°C a 130°C.

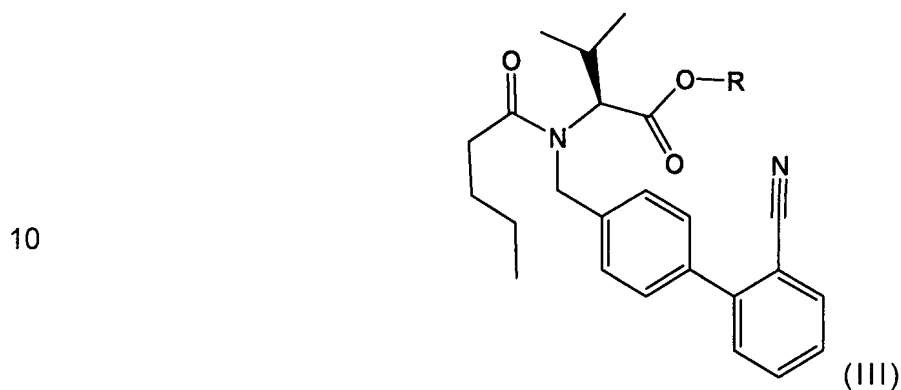
En cualquiera de los procesos detallados anteriormente, la temperatura de reacción del paso ii) está de preferencia en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente, por ejemplo, un intervalo de temperatura de reacción es de 20°C a 170°C, de preferencia, de 60°C a 130°C, de preferencia de 80°C a 130°C.

D: Compuestos Novedosos e Inventivos

En los procesos mostrados anteriormente, se involucran varios compuestos novedosos e inventivos. En consecuencia, otros objetos de la presente invención son los compuestos mostrados en seguida.

Una sal de amina del compuesto de la fórmula (IV), como se define en la presente.

Un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, más preferiblemente, bencilo.

15 En seguida se enlistan las definiciones de los diferentes términos utilizados para describir los intermediarios novedosos y los pasos de síntesis de la presente invención. Estas definiciones, ya sea mediante el reemplazo de una, más de una, o todas las expresiones generales o símbolos empleados en la presente divulgación, y que, por consiguiente, proporcionan modalidades de la invención, se aplican particularmente a los términos como se utilizan a través de toda la especificación, a menos que sean de otra manera limitados en instancias específicas, ya sea individualmente o bien como parte de un grupo más grande.

25 El término "C₁-C₂₀" define una fracción con hasta e incluyendo



máximo 20, en especial hasta e incluyendo máximo 7 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces) o de cadena recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal.

5 El término alquilo, como un radical o parte de a radical, define una fracción con hasta e incluyendo máximo 7 átomos de carbono, como alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en particular hasta e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una
10 o más veces) o de cadena recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal. En particular, alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o t-butilo; más preferiblemente metilo.

Halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono puede ser lineal o
15 ramificado, y en particular comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, 1 ó 2 átomos de carbono. Los ejemplos son fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, 2-cloro-etilo y 2,2,2-trifluoro-etilo.

Halo o halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, de preferencia
20 flúor, cloro o bromo, de preferencia cloro.

Alquenilo, siendo un radical o parte de un radical, es una cadena de carbono recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces) que contiene cuando menos un doble enlace, y es, por ejemplo, alquenilo de 3 a 20 átomos de carbono (tal como
25 alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono). En particular, alquenilo es,

por ejemplo, alilo que está insustituido o sustituido como se describe en la presente.

Alquinilo, siendo un radical o parte de un radical, es una cadena de carbono recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces) que contiene cuando menos un triple enlace, y es, por ejemplo, alquinilo de 3 a 20 átomos de carbono (tal como alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono). En particular, alquinilo es, por ejemplo, propargilo que está insustituido o sustituido como se describe.

El término cicloalquilo, siendo un radical o parte de un radical, es "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono", y define una fracción de cicloalquilo con hasta e incluyendo máximo 8, en particular hasta e incluyendo máximo 6 átomos de carbono. Esta fracción de cicloalquilo es, por ejemplo, mono- o bi-cíclica, en particular monocíclica, la cual puede incluir uno o más dobles y/o triples enlaces. Las modalidades incluyen un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclo-octilo.

Heterociclilo es un sistema de anillos mono- o poli-cíclico, de preferencia a mono-, bi- o tri-cíclico-, más preferiblemente mono-, insaturado, parcialmente saturado, saturado- o aromático, de preferencia con 3 a 20 (más preferiblemente con 5 a 10) átomos del anillo, y con uno o más, de preferencia uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, azufre, $S(=O)-$ o $S-(=O)_2$. Cuando el heterociclilo es un sistema de anillo aromático, también es referido como heteroarilo.

Alcoxilo, siendo un radical o parte de un radical, es, por

ejemplo, alcoxilo de 1 a 20 átomos de carbono (–O-alquilo de 1 a 20 átomos de carbono), de preferencia alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono (–O-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono). En particular, alcoxilo es, por ejemplo, uno de los radicales de metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo, n-butiloxilo, isobutiloxilo, sec-butiloxilo, t-butiloxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, y heptiloxilo.

Alcoxi-alquilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo, por ejemplo, comprende de 1 a 7, y en particular de 1 a 4 átomos de carbono, y el grupo alquilo, por ejemplo, comprende de 1 a 7, y en particular de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 4-metoxi-butilo, 5-metoxi-pentilo, 6-metoxi-hexilo, etoxi-metilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-propilo, 4-etoxi-butilo, 5-etoxi-pentilo, 6-etoxi-hexilo, propiloxi-metilo, butiloxi-metilo, 2-propiloxi-etilo y 2-butiloxi-etilo.

Alcanoílo, siendo un radical o parte de un radical, es, por ejemplo, –C(=O)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. En particular, alcanóilo es, por ejemplo, acetilo [–C(=O)Me], propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloílo.

Arilo que es un radical o parte de un radical es, por ejemplo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, siendo un radical o parte de un radical es de preferencia una fracción de arilo mono- o poli-cíclico, en especial mono-cíclico, bi-cíclico, o tri-cíclico con 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia fenilo, indenilo, indanilo o naftilo, más preferiblemente fenilo.

El término aril-alquilo se refiere a aril-alquilo de 1 a 7 átomos

de carbono, en donde arilo es como se define en la presente, y es, por ejemplo, bencilo que está insustituido o sustituido como se describe.

El término carboxilo se refiere a $-\text{CO}_2\text{H}$.

5 El término "ácido libre", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo CO_2H . Típicamente, un grupo CO_2H está unido a un residuo orgánico, el cual es, por ejemplo, como se define en la página 3 de la Publicación Internacional Número WO2005/014602, la cual se incorpora absolutamente a la presente como referencia.

10 El término "éster" o "grupo éster", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo CO_2R , en donde R es como se define anteriormente para un compuesto de la fórmula (III) o (V); R es de preferencia bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, de una manera muy preferible, bencilo. Típicamente, un grupo CO_2R está
15 unido a un residuo orgánico, el cual es, por ejemplo, como se define en la página 3 de la Publicación Internacional Número WO2005/014602, la cual se incorpora absolutamente a la presente como referencia.

Ariloxilo se refiere a un Aril-O- en donde arilo es como se
20 define anteriormente.

Los sustituyentes preferidos se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7
25 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1

a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

El término "sal de un compuesto de la fórmula (IV)" se refiere, por ejemplo, a una sal de amina del mismo, a una sal alcalina del mismo, o a una sal alcalinotérrea del mismo (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, etc.). En particular, el término "amina" en la expresión "sal de amina del mismo", por ejemplo, cuando se hace referencia a una sal de amina del compuesto de la fórmula (IV), significa amina terciaria de la fórmula $NR_9R_{10}R_{11}$, una amina secundaria de la fórmula NHR_9R_{10} , o una amina primaria de la fórmula NH_2R_9 , en donde R_9 , R_{10} y R_{11} son, independientemente unos de otros, alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo, como se definen en la presente, de preferencia alquilo o cicloalquilo. El término "amina" es, por ejemplo, difenil-amina, di-isopropil-amina, dimetil-amina, trietil-amina, di-isopropil-etil-amina, dicitclohexil-amina, terbutil-amina, n-butil-amina o ciclohexil-amina, en particular, terbutil-amina, n-butil-amina o ciclohexil-amina, más preferiblemente n-butil-amina o ciclohexil-amina.

Los enlaces con el asterisco (*) denotan el punto de enlace con el resto de la molécula.

En las fórmulas anteriores, el término "" representa un enlace covalente, el cual comprende un estereoisómero (E) así como un estereoisómero (Z) del doble enlace respectivo.

El término "un recipiente" o "proceso de un recipiente" significa que, en una serie (es decir, en una sucesión) de reacciones, por ejemplo, dos o más reacciones sucesivas, cada producto de reacción se proporciona para la siguiente reacción sin aislamiento ni purificación. Los procesos de un recipiente definidos en la presente abarcan son solamente una serie (es decir, una sucesión) de reacciones conducidas en un solo recipiente de reacción, sino también una serie (es decir, una sucesión) de reacciones conducidas en una pluralidad de recipientes de reacción (por ejemplo, transfiriendo la mezcla de reacción desde un recipiente hasta otro) sin aislamiento ni purificación. De preferencia, el proceso de un recipiente se conduce en un solo recipiente de reacción.

El término "proceso por pasos" significa que, en una serie (es decir, una sucesión) de reacciones, cada producto de reacción se proporciona para la siguiente reacción con aislamiento y opcionalmente purificación.

El término "procesamiento" significa el proceso de aislamiento y/o purificación que se lleva a cabo una vez que termina la reacción.

Como se utiliza en la presente, el término "temperatura ambiente" o "temperatura de la habitación" significa una temperatura de 15°C a 30°C, tal como de 20°C a 30°C, tal como de 20°C a 25°C.

Como se utiliza en la presente, el término "*in situ*" se refiere a la capacidad para formar una azida de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es aluminio, y R7 y R8 son como se describen en la presente, con la adición de sal de metal de ácido hidrazoico a un

reactivo de la fórmula R5R6AlX, como se define en la presente.

El término "azida de organoaluminio" se refiere a un reactivo de la fórmula R7R8MN₃, en donde M es aluminio, y R7 y R8 son como se definen en la presente. De preferencia un reactivo de la
5 fórmula R7R8MN₃ es Et₂AlN₃.

El término "haluro de organoaluminio" se refiere a un reactivo de la fórmula R5AlX₂ o R5R6AlX, como se define en la presente. De preferencia un "haluro de organoaluminio" de la fórmula R5AlX₂ es MeAlCl₂ y/o un "haluro de organoaluminio" de la fórmula R5R6AlX es
10 Et₂AlCl o Me₂AlCl.

El término "sal de metal de ácido hidrazoico" se refiere a las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, azida de sodio, azida de potasio, azida de calcio, azida de magnesio), y sales de otros metales, tales como azida de aluminio o azida de estaño.

15 Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables o, en términos generales, las sales de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, en donde no se excluyan
20 las sales por razones químicas, y la persona experta lo entenderá fácilmente. Se pueden formar en donde haya grupos formadores de sales presentes, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en una forma disociada cuando menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se
25 pueden aislar en especial en una forma sólida, en especial cristalina.

Estas sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos o de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxilo o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo, las sales de metales o de amonio, tales como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o las sales de amonio con amoníaco o con aminas orgánicas adecuadas por ejemplo, trietilamina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, N-etil-piperidina, N,N'-dimetilpiperazina, terbutil-amina, n-butil-amina, fenil-etil-amina, diciclohexil-

R

amina o ciclohexil-amina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente también puede formar sales internas.

5 Para propósitos de aislamiento o purificación de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos.

10 En vista de la estrecha relación entre los compuestos e intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "intermediarios" anteriormente en la presente y posteriormente en
15 la presente, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos, o una mezcla de un compuesto libre correspondiente, el intermediario o el material de partida, y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato o una sal de cualquiera o más de los
20 mismos, como sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal, y entonces, también se incluyen.

 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones
25 farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende

significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, o similares individuales; cuando se utiliza el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), esto no pretende excluir al plural, sino que solamente significa de preferencia "uno".

El término "Valsartan", si no se define de una manera específica, se debe entender tanto como el ácido libre así como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, se puede preparar de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO2004/026847, en la Publicación Internacional Número WO2005/014602 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,399,578. El término valsartan también se refiere a *N*-(1-oxopentil)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-*L*-valina; *N*-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-il-fenil)-bencil]-*N*-valeril-*L*-valina; o (*S*)-*N*-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-*N*-pentanoil-*N*-[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amina, como se encuentra en *Merck Index: an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 13^a Edición, Whitehouse Station, NJ, EUA: Merck Research Laboratories, 2001. ISBN 978-0-911910-00-1.

Las formas de las sales preferidas incluyen las sales de adición de ácido. Los compuestos que tienen cuando menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH ó 5-tetrazolilo) también pueden formar sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo,

5

las sales de metales, tales como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, o las sales con amoníaco o con una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una

5 mono-, di- o tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, etil-, terbutil-, dietil-, di-isopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propil-amina, o una mono-, di- o tri-hidroxi-alquilo inferior-amina, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Adicionalmente se pueden formar las sales

10 internas correspondientes. También se incluyen las sales que sean inadecuadas para usos farmacéuticos pero que se puedan emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales todavía

más preferidas se seleccionan, por ejemplo, a partir de la sal mono-sódica en forma amorfa; la sal di-sódica de Valsartan en una forma

15 amorfa o cristalina, en especial en la forma de hidrato, del mismo. La sal mono-potásica de Valsartan en forma amorfa; la sal di-potásica de Valsartan en una forma amorfa o cristalina, en especial en la forma de hidrato, del mismo.

La sal de calcio de Valsartan en una forma cristalina, en

20 especial en la forma de hidrato, primordialmente el tetrahidrato del mismo; la sal de magnesio de Valsartan en una forma cristalina, en especial en la forma de hidrato, primordialmente el hexahidrato del mismo; la sal mixta de calcio/magnesio de Valsartan en una forma cristalina, en especial en la forma de hidrato; la sal de bis-dietil-

25 amonio de Valsartan en una forma cristalina, en especial en la forma

de hidrato; la sal de bis-dipropil-amonio de Valsartan en una forma cristalina, en especial en la forma de hidrato; la sal de bis-dibutil-amonio de Valsartan en una forma cristalina, en especial en la forma de hidrato, primordialmente el hemihidrato del mismo; la sal de
5 mono-*L*-arginina de Valsartan en una forma amorfa; la sal de bis-*L*-arginina de Valsartan en una forma amorfa; la sal de mono-*L*-lisina de Valsartan en una forma amorfa; la sal de bis-*L*-lisina de Valsartan en una forma amorfa. De una manera muy preferible, el Valsartan se utiliza como el ácido libre.

10

Abreviaturas:

	AB	sistema AB
	AB-gem	sistema geminal AB
	ar.	aromático
15	arom.	aromático
	arom-H	aromático-H
	ar-H	aromático-H
	ar-CH	aromático-CH
	al-CH	alifático-CH
20	ali.	alifático
	ali.-CH	alifático-CH
	δ	cambio químico
	Bn	bencilo
	Boc	terbutoxi-carbonilo
25	BOC ₂ O	carbonato de diterbutilo

16
97

	brm	multiplete amplio
	br. sign.	señal amplia
	br. s.	señal amplia
	br. m.	multiplete amplio
5	br. mult.	multiplete amplio
	cat.	cantidad catalítica
	compl. m	multiplete complejo
	compl. mult.; copl. m.	multiplete complejo
	cpl. m.	multiplete complejo
10	Cbz	carbamato de bencilo
	Cbz-Cl	cloroformato de bencilo
	d	doblete
	dd	doblete de doblete
	DCM	dicloro-metano
15	de	exceso diaestereomérico
	DMF	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
20	EtOH	etanol
	FeCl ₃	cloruro de hierro (III)
	FTIR	espectroscopía infrarroja de trans- formación Fourier
	h	hora(s)
25	HCl	ácido clorhídrico

	^1H NMR	resonancia magnética nuclear de protones
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
5	i-Pr	isopropilo
	IR	infrarrojo
	L	litro
	LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
10	LRMS	Espectroscopía de masas de baja resolución
	M	molaridad
	m/e	proporción de la masa a la carga
	Me	metilo
15	mg	miligramos
	MgSO_4	sulfato de magnesio
	m	multiplete
	min	minuto(s)
	mL	mililitros
20	mmol(s)	milimol(es)
	mol(s)	mol(es)
	monosub.	mono-sustituido
	p.f.	punto de fusión
	MS	espectrometría de masas
25	mult. d	multiplete de dobletes

	NaOH	hidróxido de sodio
	NaOCl	hipoclorito de sodio
	nm	nanómetros
	NMR	resonancia magnética nuclear
5	oct.	octeto
	Pd/C	paladio sobre carbón
	Ph	fenilo
	ppm	partes por millón
	psi (kg/cm ²)	libras por pulgada cuadrada (kilogramos
10		por centímetro cuadrado)
	RT	temperatura ambiente
	RuCl ₃	cloruro de rutenio (III)
	s	singulete
	SiO ₂	gel de sílice
15	sev. brm	varios multipletes amplios
	sev. dd	varios dobletes de dobletes
	t	triplete
	temp.	temperatura
	TBME	terbutil-metil-éter
20	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	Tos-	tosilo
25	t _R	tiempo de retención

volumen

volumen

wt.

peso

Experimental:

5 Los siguientes términos se utilizan en la presente como sigue.

“Metiléster-nitrilo” = metil-éster del ácido (S)-2-[(2'-ciano-bifenil-4-il-metil)-pentanoil-amino]-3-metil-butírico

“Bencil-éster-nitrilo” = bencil-éster del ácido (S)-2-[(2'-ciano-bifenil-4-il-metil)-pentanoil-amino]-3-metil-butírico (descrito en
10 *Organic Process Research & Development* **2007**, 11, 892)

“Ácido-nitrilo” = ácido (S)-2-[(2'-ciano-bifenil-4-il-metil)-pentanoil-amino]-3-metil-butírico (descrito en Chinese Journal of Pharmaceuticals 2001, 32(9), 385 y en la Patente Europea Número EP1533305A1)

15 “Valsartan” = N-(1-oxopentil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-L-valina; o

N-[p-(o-1H-tetrazol-5-il-fenil)-bencil]-N-valeril-L-valina; o

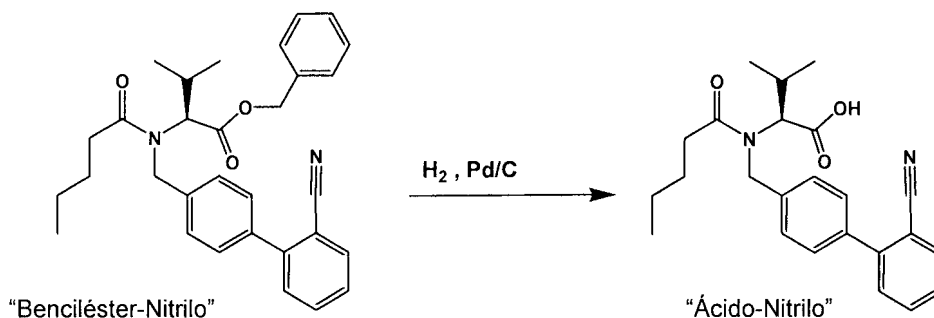
(S)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amina.

20

Ejemplo de Referencia I: Preparación del “ácido-nitrilo” por medio de la hidrogenación del “benciléster-nitrilo” con Pd/C

25

5



10

40 gramos (84 milimoles) del "benciléster-nitrilo" se disuelven en 400 mililitros de etanol seco y se hidrogenan mediante la adición de Pd/C al 10 por ciento en peso (Engelhard 4505) a 0.1 bar y de 20°C a 25°C en un aparato de agitación. Después de 1 hora, el hidrógeno teórico se absorbe por completo. Para el procesamiento, el catalizador se filtra y se lava con 100 mililitros adicionales de etanol. El filtrado se evapora al vacío y se seca al alto vacío, para dar un aceite incoloro.

15

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3); δ_{H} (ppm):

20

0.67-0.70 (6H, 2 dd, 2x $-\text{CH}_3$), 0.78 (3H, d, $-\text{CH}_3$), 1.06-1.18 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.40-1.48 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.18-2.33 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.50-2.58 (1H, m, $-\text{CH}-$), 3.37-3.50 (1H, d, $-\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$), 4.21 (1H, d, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}-$), 4.63 (1H, d, $\text{N}-\text{H}_2-\text{Ph}$), 7.09 (2H, d, $-\text{H}$ aromático), 7.24 (1H, t, $-\text{H}$ aromático), 7.28 (1H, d, $-\text{H}$ aromático), 7.34 (2H, d, $-\text{H}$ aromático), 7.42 (1H, t, $-\text{H}$ aromático), 7.53 (1H, d, $-\text{H}$ aromático).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$

IR: FTIR microscopio en transmisión $[\text{cm}^{-1}]$

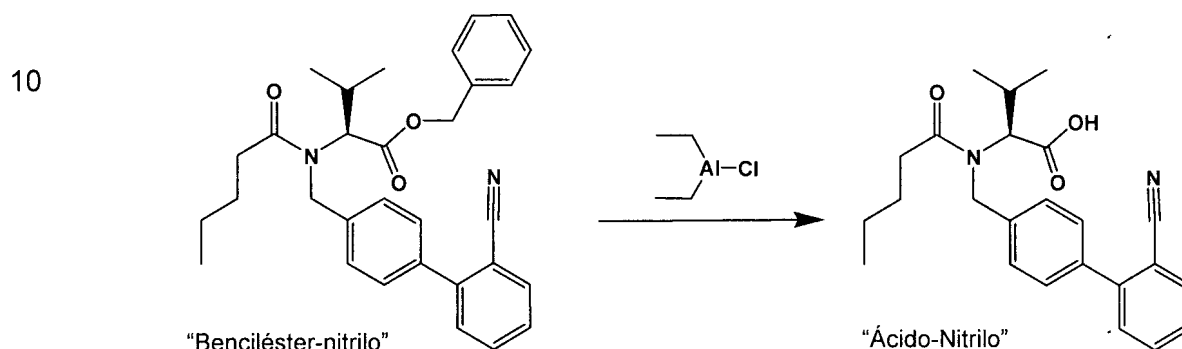
25

Amplia $-\text{COOH}$, 3600-2400, 3064, 3030 (CH , $-\text{H}$ aromático),

2962, 2932, 2873 (-CH alifático), 2224(CN), 1735 (C=O), 1650 (C=O amida), 1650, 1613 (aromático), 1478, 1469, 1446 (aromático), 1410, 1390, 1373, 1354, 1271, 1203, 1169, 1131, 1106, 1047, 1026, 1005, 967, 941, 850, 823 (CH-para), 765 (CH-orto), 692.

5

Ejemplo II: Preparación del "ácido-nitrilo" por medio de la disociación del bencil-éster de "bencil-nitrilo" con cloruro de dietil-aluminio



15

A la solución de 2.41 gramos (5 milimoles) del "benciléster-nitrilo" en 10 mililitros de tolueno seco, se le agrega, por medio de una jeringa, una solución 1.8 molar de cloruro de dietil-aluminio (12.5 mililitros, 22.5 milimoles) en tolueno a temperatura ambiente bajo nitrógeno y con agitación. La adición es exotérmica. Después de la adición completa de la solución de Et_2AlCl , la mezcla de reacción se calienta hasta 50°C . Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfría a 0°C , y entonces se apaga mediante la adición lenta de 20 mililitros de ácido clorhídrico 2 molar. La reacción apagada es muy exotérmica y se observa desprendimiento de gas. Las fases se

20

25

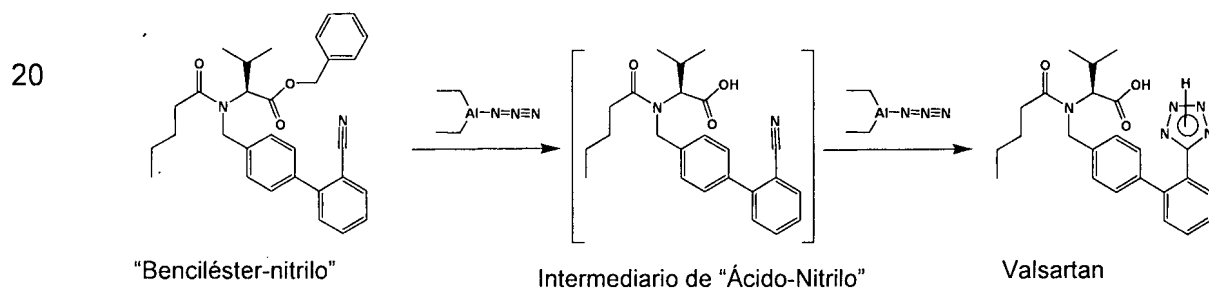
separan, y la fase orgánica se lava con 20 mililitros de agua, 3 veces. La fase orgánica se evapora al vacío para dar un aceite. Los datos de espectroscopía son los mismos que en el Ejemplo I.

5 **Ejemplo de Referencia III:** Preparación de valsartan por medio de un proceso de un recipiente con azida de dietil-aluminio

Preparación del reactivo de azida de dietil-aluminio:

Un matraz de 250 mililitros seco bajo argón, se carga con 6.82 gramos (105 milimoles) de azida de sodio seca. Al sólido se le
10 agrega, por medio de una jeringa con agitación, una solución 2.7 molar (38.9 mililitros) de 105 milimoles de azida de dietil-aluminio en xileno (mezcla isomérica) durante 1 hora. La suspensión blanca se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la suspensión, que contiene NaCl sólido y azida de dietil-
15 aluminio, entonces está lista para utilizarse.

Disociación del benciléster-nitrilo hasta el "ácido-nitrilo" y
cicloadición con azida de dietil-aluminio



La suspensión de azida de dietil-aluminio anteriormente
25 preparada se calienta en el mismo matraz a 80°C con agitación y

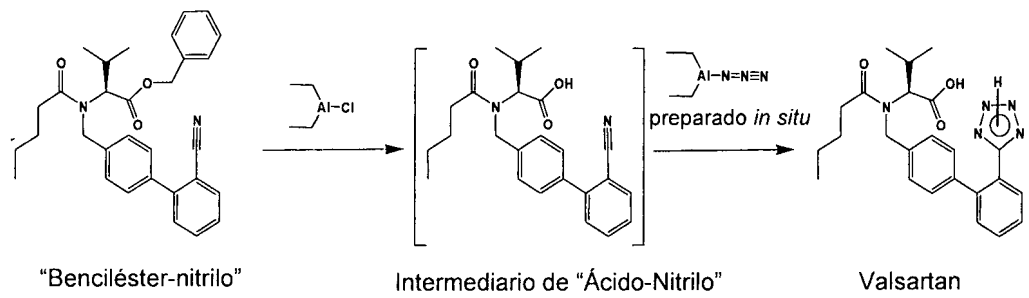
bajo nitrógeno. A esta temperatura, se le agrega lentamente (45 minutos), por medio de un embudo de goteo, una solución de 14.48 gramos (30 milimoles) de "benciléster-nitrilo" en 50 mililitros de xileno (mezcla isomérica). Después de la adición completa, el análisis de HPLC muestra la conversión total del material de partida hasta el "ácido-nitrilo". Entonces la temperatura interna se incrementa a 100°C. Después de agitar durante 3.5 horas a esta temperatura, la temperatura interna se incrementa adicionalmente hasta 110°C. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas adicionales a 110°C, y entonces el calentamiento se detiene y la agitación se continúa durante la noche a temperatura ambiente. En seguida, la suspensión se enfría a 0°C. Entonces, a la suspensión se le agrega lentamente (1 hora) una mezcla de una solución acuosa de hidróxido de sodio (9 gramos, 225 milimoles) en 50 mililitros de agua y 15.52 gramos (225 milimoles) de nitrito de sodio. Durante el apagado, la temperatura interna se mantiene a 0°C. Se agrega una solución acuosa adicional de hidróxido de sodio 2 molar (40 mililitros) y acetato de isopropilo (50 mililitros), para dar una solución trifásica transparente. Las fases se separan, y la fase orgánica se extrae con agua. Las fases acuosas combinadas se neutralizan con HCl concentrado, y finalmente el pH se ajusta a 1.8. El producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas de las extracciones se combinan y se evaporan al vacío, para dar un aceite ligeramente amarillento. El residuo oleoso se cristaliza a partir de ciclohexano para dar el valsartan después de la filtración y del



secado en un horno de vacío. Los datos de espectroscopía son los mismos que en el Ejemplo IV.

Ejemplo IV: Preparación de Valsartan: por medio del “proceso de un recipiente” con cloruro de dietil-aluminio (para la disociación del éster), y azida de dietil-aluminio (para la reacción de cicloadición), que se genera *in situ* mediante la reacción con cloruro de dietil-aluminio y azida de sodio.

10



15

60 gramos de una solución del bencil-éster del ácido (S)-2-[(2'-ciano-bifenil-4-il-metil)-pentanoil-amino]-3-metil-butírico

(“benciléster-nitrilo”) en xilenos (67.1 milimoles) se mezclan a 0°C con 33 gramos de cloruro de dietil-aluminio (265.5 milimoles), y se agitan durante 1 hora, permitiendo a la mezcla calentarse hasta un

20

máximo de 50°C, enfriando intermitentemente. Se agregan 8.82 gramos de azida de sodio (134.3 milimoles), y la mezcla se calienta a 110°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se transfiere

cuidadosamente a un matraz que contiene 201.6 gramos de NaOH acuoso al 12 por ciento (peso/peso), mientras que la temperatura de la mezcla se deja elevarse hasta 50°C. La fase orgánica superior se

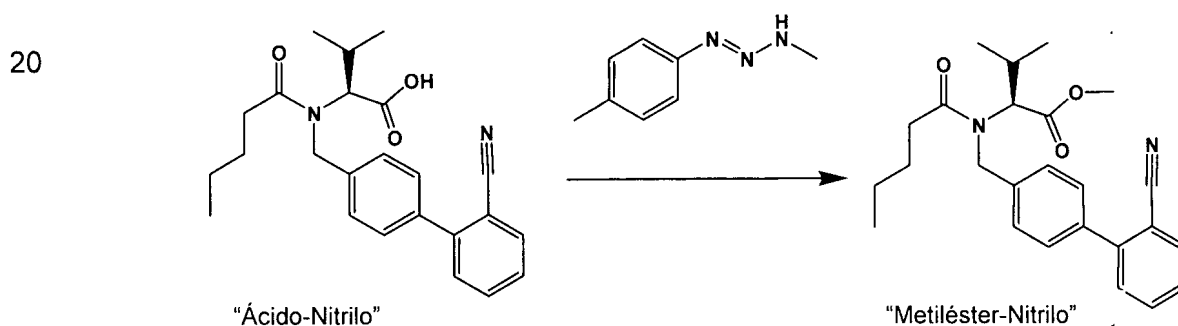
25

desecha, y la fase acuosa se lava con 60 gramos de xilenos.

Una fase oleosa que contiene el producto se separa y se utiliza para el procesamiento adicional. Se disuelve en 120 gramos de agua, y se agregan 0.94 gramos de nitrito de sodio (13.6 milimoles).
 5 Entonces se agregan 41.5 gramos de ácido clorhídrico al 32 por ciento bajo enfriamiento a 5°C. La suspensión resultante se filtra sobre un embudo de Büchner y se lava con 100 mililitros de ácido clorhídrico al 0.5 por ciento. La torta del filtro se seca al vacío de 40°C a 50°C, para proporcionar el ácido (S)-3-metil-2-{pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino}-butírico.
 10

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): mezcla de rotámeros δ = 0.90-1.01 (9 H, m), 1.40 (2 H, m), 1.67 (2 H, m), 2.52 (2 H, m), 2.61 (1 H, m), 3.65 (1 H, d amplia), 4.05 y 4.29 (1 H, 2 d, ³J = 15.6 Hz), 4.89 y 5.16 (1 H, 2 d, ³J = 15.5 Hz), 7.12-7.14 (4 H, m), 7.41-7.60 (3 H, m),
 15 7.87-7.94 (1 H, m) ppm.

Ejemplo V: Esterificación del Intermediario de "ácido-nitrilo" con 3-metil-1-(p-tolil)-triazeno



25 9.8 gramos (65.56 milimoles) de 3-metil-1-(p-tolil)-triazeno se

disuelven en 100 mililitros de dicloro-metano. A esta solución se le
agrega, por medio de un embudo de goteo, una solución de 24.4
gramos (59.6 milimoles) de "ácido-nitrilo" disuelto en 200 mililitros de
dicloro-metano a temperatura ambiente durante 45 minutos con
5 agitación. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se trata con
100 mililitros de ácido clorhídrico 1 molar. La fase orgánica se lava
con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora al vacío, para
dar un aceite ligeramente amarillo, el cual es puro de acuerdo con el
análisis de HPLC y H-NMR.

10 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3); δ_{H} (ppm), mezcla de rotámeros (6 :
4) a temperatura ambiente.

0.82-0.95 (5H, m, $-\text{CH}_3$, 60 por ciento), 0.95-1.03 (4H, m, $-\text{CH}_3$,
40 por ciento), 1.25-1.37 (1H, m, $-\text{CH}-$, 40 por ciento), 1.40-1.49 (1H,
m, $-\text{CH}-$, 60 por ciento), 1.60-1.70 (1H, m, $-\text{CH}-$, 60 por ciento), 1.70-
15 1.82 (1H, m, $-\text{CH}-$, 40 por ciento), 2.22-2.65 (3H, br, multiplete
complejo, $-\text{CH}-$ y $-\text{CH}_2-$), 3.37 (s, $-\text{OCH}_3$, 40 por ciento), 3.45 (s, $-\text{OCH}_3$, 60 por ciento), 4.07 (0.5H, 40 por ciento, d, $\text{N-CH-CO}_2\text{Me}$),
4.27 (0.5H, 40 por ciento, d, $\text{N-CH}_2\text{-Ph-Ph}$), 4.69 (2H, 60 por ciento,
ab, dd, $-\text{N-CH}_2\text{-Ph-Ph}$), 4.98 (1H, 60 por ciento, d, $\text{N-CH-CO}_2\text{Me}$),
20 5.08 (0.5H, 40 por ciento, $-\text{N-CH}_2\text{-Ph-Ph}$), 7.25-7.34 (3H, m, -H
aromático), 7.40-7.58 (4H, m, -H aromático), 7.60-7.69 (1H, m, -H
aromático), 7.72-7.80 (1H, m, -H aromático).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 424$

IR: FTIR microscopio en transmisión $[\text{cm}^{-1}]$

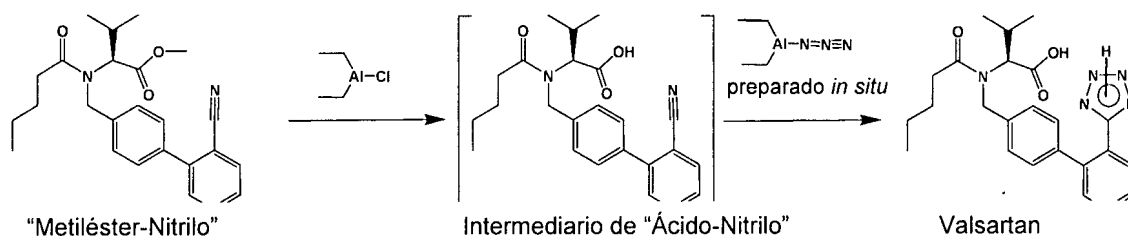
25 3064, 3029 (CH, -H aromático), 2980, 2933, 2873 ($-\text{CH}$

alifático), 2224(CN), 1739 (C=O), 1652 (C=O amida), 1597, 1561, 519, 1504, 1478, 1464, 1435 (aromático), 1408, 1372, 1265, 1204 (C-O-éster) 1169, 1133, 1106, 1007, 974, 946, 888, 824 (CH-para), 765 (CH-orto).

5

Ejemplo VI: Preparación de Valsartan: por medio del "proceso de un recipiente" con cloruro de dietil-aluminio (para la disociación del éster), y azida de dietil-aluminio (para la reacción de cicloadición), que se genera *in situ* mediante la reacción del exceso de cloruro de dietil-aluminio con azida de sodio.

10



15

En un matraz de tres cuellos relleno de argón, 2.4 gramos (3.00 milimoles) de una solución de metil-éster del ácido (S)-2-[(2'-ciano-bifenil-4-il-metil)-pentanoil-amino]-3-metil-butírico en xilenos (3.00 milimoles) se diluyen con 5 mililitros de xileno seco (40 milimoles). La mezcla se calienta a 110°C, y se agregan 1.94 mililitros de cloruro de dietil-aluminio (15 milimoles). La mezcla se agita a 110°C. Después de 60 minutos, se agregan 0.59 gramos de azida de sodio como un sólido en una porción. La mezcla se agita a 110°C. Después de 44 horas, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y se transfiere a un matraz de tres cuellos

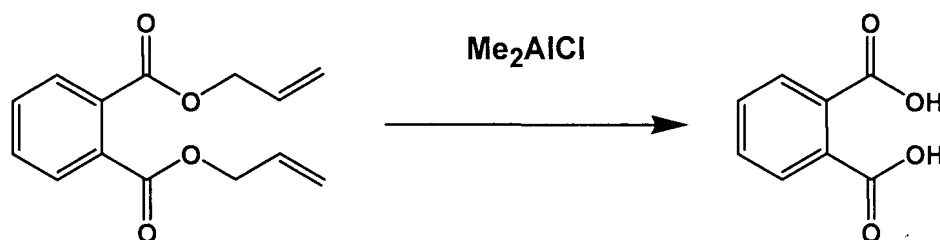
25

que contiene 20 equivalentes de hidróxido de sodio acuoso al 10 por ciento (peso/peso) (24.0 gramos, 60 milimoles) mientras que la temperatura se mantiene debajo de 30°C. La mezcla bifásica resultante se transfiere a un embudo de separación, y la fase xilénica superior se desecha. La fase acuosa se lava con 6.8 mililitros de xilenos (55 milimoles). Se disuelve el nitrito de sodio (0.45 gramos, 6.6 milimoles) en la solución acuosa básica. Se agrega la mezcla cuidadosamente a una emulsión de 7.99 gramos de ácido clorhídrico acuoso al 37 por ciento (81 milimoles), y 10 mililitros de acetato de etilo (102 milimoles), mientras que la temperatura se mantiene debajo de 5°C en un baño de hielo. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con 10 mililitros de acetato de etilo (102 milimoles). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10 mililitros de H₂O (555 milimoles). El solvente se remueve al vacío y se agregan 20 mililitros de xilenos (160 milimoles), y la mezcla se vuelve a concentrar a sequedad. El producto oleoso crudo se disuelve en 15 mililitros de EtOAc (153 milimoles), se concentra hasta aproximadamente 5 mililitros, y se agregan por goteo 2 mililitros de ciclohexanos (21 milimoles) hasta que un precipitado blanco justo se vuelve a disolver a 60°C. La mezcla se coloca en un refrigerador a 8°C. Después de 16 horas, se recolecta un precipitado grisáceo mediante filtración. El producto se lava con acetato de etilo frío/ciclohexano, 1:1, y se seca al vacío, para dar el ácido (S)-3-metil-2-{pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino}-butírico (Valsartan). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): rotámero

principal δ = 0.94-1.05 (9 H, m), 1.40-1.48 (2 H, m), 1.72-1.79 (2 H, m), 2.61-2.65 (2 H, m), 2.69-2.78 (1 H, m), 3.36 (1 H, d, $J_{H,H} = 11.1$ Hz), 4.21 (1 H, d, $J_{H,H} = 14.8$ Hz), 5.00 (1 H, d, $J_{H,H} = 14.8$ Hz), 7.19-7.25 (4 H, m), 7.47-7.50 (1 H, m), 7.52-7.56 (1 H, m), 7.59-7.63 (1 H, m), 8.07-8.09 (1H, m).

Ejemplo de Referencia VII: Disociación del bis-alil-éster de ácido ftálico con $\text{Me}_2\text{Al-Cl}$

10



15

Se disuelven 246 miligramos (1 milimol) de ftalato de dialilo en 10 mililitros de tolueno seco bajo nitrógeno. La solución se calienta a reflujo (110°C), y se agregan 2.1 mililitros de una solución de cloruro de dimetil-aluminio 1 molar (2.1 equivalentes) por medio de una jeringa bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 110°C . La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se apaga con 15 mililitros de HCl 2 molar, y se extrae con 15 mililitros de acetato de etilo, 7 veces. Las fases orgánicas combinadas se extraen con 12 mililitros de una solución saturada de bicarbonato de sodio, 2 veces. La fase acuosa básica combinada se ajusta a un pH de 1 con 10 mililitros de ácido sulfúrico diluido (2

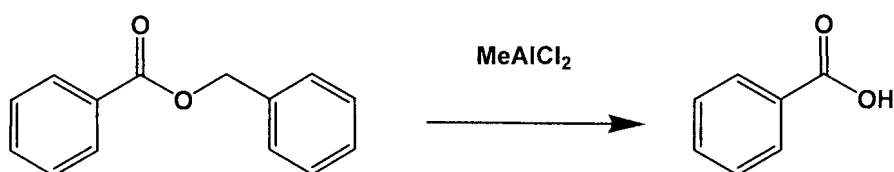
25



molar). La fase acuosa ácida se vuelve a extraer con 15 mililitros de acetato de etilo, 7 veces, y la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora al vacío hasta el ácido ftálico. Las $^1\text{H-NMR}$ y LC-MS confirman la estructura del ácido ftálico (idéntica a una muestra comercial de Fluka).

Ejemplo de Referencia VIII: Disociación del bencil-éster del ácido benzoico con MeAlCl_2

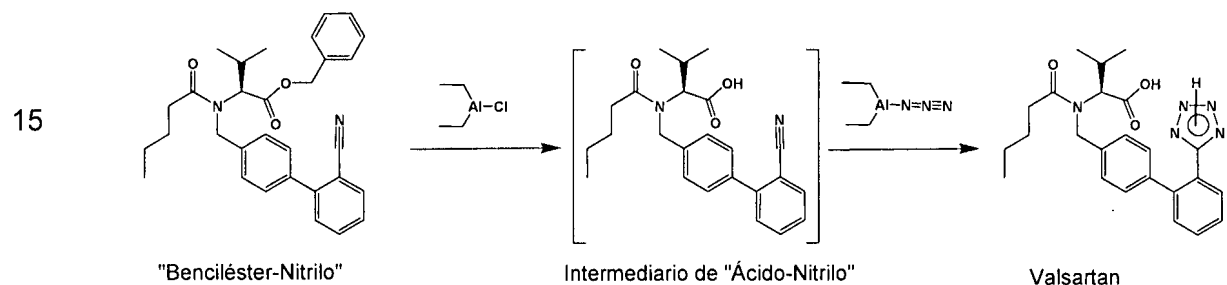
10



212 miligramos (1 milimol) del bencil-éster del ácido benzoico se disuelven en 10 mililitros de tolueno seco bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo, y se agregan 1.05 mililitros (1.05 equivalentes) de una solución de dicloruro de metil-aluminio en hexano (1 molar) en 1 porción. El calentamiento se continúa durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se apaga sobre 15 mililitros de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla de reacción se extrae con 15 mililitros de dicloro-metano, 4 veces. Las fases orgánicas combinadas se extraen con 12 mililitros de una solución saturada de bicarbonato de sodio, 2 veces. Las fases básicas acuosas

combinadas se ajustan entonces a un pH de 1 con 2 mililitros de ácido sulfúrico concentrado. La fase acuosa ácida se extrae con 15 mililitros de dicloro-metano, 4 veces, y los extractos de dicloro-metano combinados se lavan entonces con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se evaporan al vacío, para dar el ácido benzoico. ¹H-NMR y LC-MS confirman la estructura del ácido benzoico (comparación con el material de referencia).

Ejemplo IX: Preparación de Valsartan: por medio del "proceso de un recipiente" con cloruro de dietil-aluminio (para la disociación del éster), y azida de dietil-aluminio (para la reacción de cicloadición)



Preparación del reactivo de azida de dietil-aluminio:

20 Un matraz de 250 mililitros se carga, bajo argón, con 3.9 gramos (65 milimoles) de NaN₃, y se agregan 10 mililitros de xileno seco. A esta suspensión se le agregan, a temperatura ambiente con agitación, 33 mililitros de una solución 2 molar (66 milimoles) de cloruro de dietil-aluminio durante 15 minutos. La suspensión se agita
25 entonces durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente, y

entonces está lista para usarse. La azida de dietil-aluminio está en solución, pero el NaCl sólido está en una suspensión.

Disociación del benciléster-nitrilo hasta "ácido-nitrilo" y cicloadición
5 con azida de dietil-aluminio

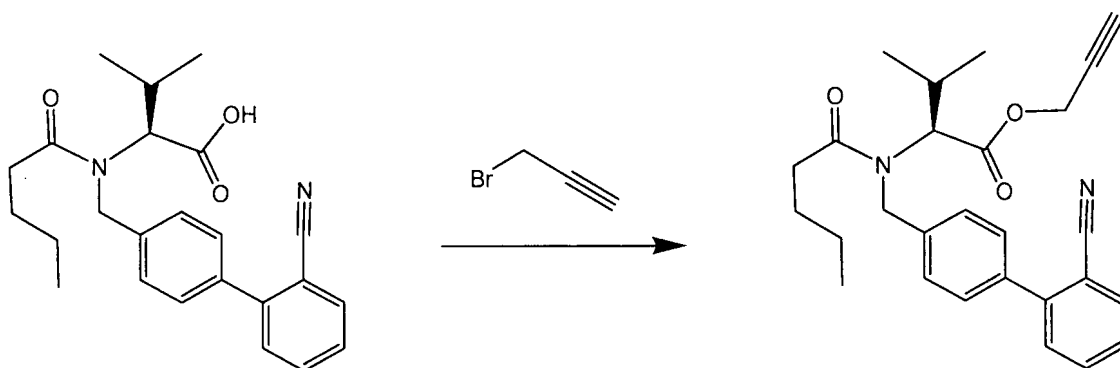
Un matraz de 100 mililitros separado se carga con 9.64 gramos (20 milimoles) de (benciléster-nitrilo), el cual se disuelve entonces a temperatura ambiente bajo argón, y agitando con 20 mililitros de xileno seco. A la solución se le agregan, a temperatura ambiente con
10 agitación, 33 mililitros de una solución 2 molar de cloruro de dietil-aluminio. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregan 17 mililitros adicionales de cloruro de dietil-aluminio 2 M. Después de agitar durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente, la solución entonces se agrega, por medio de
15 un embudo de goteo, al matraz de 250 mililitros que contiene la solución de dietil-aluminio anterior, a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción entonces se calienta hasta el reflujo (temperatura externa de 150°C). Después de 14 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se procesa apagando la
20 mezcla de reacción hasta obtener una solución de nitrito de sodio (4.14 gramos) en 25 mililitros de agua y 6.7 gramos de una solución acuosa de hidróxido de sodio (al 30 por ciento en peso) bajo agitación vigorosa, bajo argón y enfriamiento externo. El matraz de la reacción se enjuaga con 10 mililitros de agua y 20 mililitros de
25 xileno. La suspensión resultante se ajusta entonces a un pH de 2 a 3

mediante la adición lenta de 25 mililitros de ácido clorhídrico 5 M con agitación. Mediante otra adición de 60 mililitros de HCl 5 M, hasta que se alcanza un pH de 0, se obtiene una solución amarillenta ligeramente turbia. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava
5 con 25 mililitros de agua, 4 veces. La fase orgánica se evapora al vacío, para dar una espuma amarilla. El residuo amarillo se disuelve en 50 mililitros de EtOAc. El producto se extrae en la fase acuosa mediante 50 mililitros y 20 mililitros de una solución acuosa de bicarbonato de sodio (al 8 por ciento en peso). La fase acuosa
10 contiene el producto deseado. El producto que contiene la fase acuosa básica se ajusta a un pH de 0 a 1 mediante la adición de 25 mililitros de ácido clorhídrico 5 molar, y se extrae con 50 mililitros de EtOAc. La fase orgánica se lava con agua (25 mililitros, 2 veces), y se evapora al vacío, para dar una espuma amarillenta. La espuma se
15 disuelve para la cristalización en 30 mililitros de acetato de etilo, y se trata con 5 mililitros adicionales de heptano. La cristalización en el refrigerador a 7°C se presenta durante la noche. La suspensión del cristal se diluye además a 0°C mediante la adición de 100 mililitros de heptano. La filtración, el lavado, y el secado a 40°C al
20 vacío, dan el valsartan (como se confirma mediante el análisis de ¹H-NMR).

Ejemplo X: Preparación del "propargiléster-nitrilo" a partir del "ácido-nitrilo"

5



10

15

20

7.85 gramos (20 milimoles) del "ácido-nitrilo" se disuelven en 100 mililitros de N,N-dimetil-formamida seca. A esta solución, se le agregan 3.36 gramos (40 milimoles) de bicarbonato de sodio sólido con agitación, para dar una suspensión ligeramente amarilla. A esta suspensión, se le agregan 8.9 mililitros (100 milimoles) de bromuro de propargilo, y se disuelven en 100 mililitros de N,N-dimetil-formamida seca. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan 1 mililitro adicional (11.3 milimoles) de bromuro de propargilo, y 0.4 gramos (11.9 milimoles) de bicarbonato de sodio. Después de agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluye con 200 mililitros de acetato de etilo, seguido por la extracción de la fase orgánica con 250 mililitros de agua, 3 veces, y finalmente con 200 mililitros de salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se evapora, y se seca bajo un alto vacío, para dar el éster propargílico crudo, el cual es suficientemente puro para las reacciones adicionales.

25

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, d_6 -DMSO); δ_{H} (ppm), el producto es una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente:

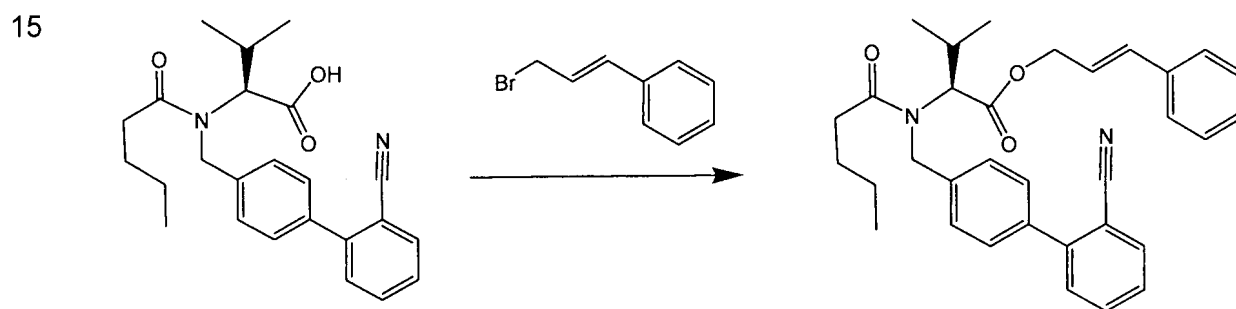
0.75-0.87 (5H, br.m, -CH₃), 0.90-1.00 (4H, m, -CH₃), 1.15-1.27 (2H, br. m), 1.31-1.54 (2H, br.m), 2.15-2.25 (1H, br.m), 2.28-2.40 (3H, br.m), 2.52-2.65 (1H, br.m), 3.03 (1H, s, acetileno-H), 4.30-4.60 (4H, compl. m), 4.68-4.82 (2H, m), 7.24-7.98 (8H, varios multipletes, mezcla de rotámeros).

MS: [M+H]⁺ = 431.2, (M+NH₄)⁺ = 448.2

IR: FTIR microscopio en transmisión [cm⁻¹]

3288, 3064, 3030 (CH, -H aromático), 2962, 2933, 2873 (-CH alifático), 2224(CN), 2128 (CC-triple b.) 1745 (C=O, éster), 1652 (C=O, amida), 1597, 1478, 1469, 1445, 1408, 1389, 1374, 1354, 1267, 1234, 1193, 1167, 1129, 1024, 997, 973, 942, 824, 766.

Ejemplo XI: Preparación del "cinamiléster-nitrilo" a partir del "ácido-nitrilo"



3.93 gramos (10 milimoles) del "ácido-nitrilo" se disuelven en 50 mililitros de N,N-dimetil-formamida seca. A esta solución se le agregan 1.68 gramos (20 milimoles) de bicarbonato de sodio sólido con agitación, para dar una suspensión ligeramente amarilla. A la suspensión se le agregan 5.85 gramos (50 milimoles) de 3-bromo-1-fenil-1-propeno, y se disuelven en 50 mililitros de N,N-dimetil-

25

formamida seca. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con 100 mililitros de acetato de etilo, seguido por la extracción de la fase orgánica con 130 mililitros de agua, 3 veces, y finalmente con 100 mililitros de salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se evapora, y se seca al vacío, para dar el "cinamiléster-nitrilo" crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (400 gramos) primero con ciclohexano, y entonces con ciclohexano/acetato de etilo (8 : 1). Las fracciones que contenían el producto se pasaron nuevamente por cromatografía mediante una segunda columna de SiO_2 (360 gramos) con ciclohexano/acetato de etilo (5 : 1), para dar el producto como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3); δ_{H} (ppm), el producto es una mezcla de de rotámeros de aproximadamente 2 : 1, a temperatura ambiente:

0.84-1.02 (6H, compl. m., 2x $-\text{CH}_3$), 1.05 (3H, d, $-\text{CH}_3$), 1.40-1.50 (1H, m), 1.40-1.48 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.18-2.33 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 2.50-2.58 (1H, m, $-\text{CH}-$), 3.37-3.50 (1H, d, $-\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$), 4.20 (1H, d, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ph}-$), 4.63 (1H, d, $\text{N}-\text{H}_2-\text{Ph}$), 7.20-7.39 (5H, compl. m., $-\text{H}$ aromático), 7.40-7.51 (4H, br.m., $-\text{H}$ aromático), 7.60-7.67 (1H, m, $-\text{H}$ aromático), 7.78 (1H, t, $-\text{H}$ aromático)

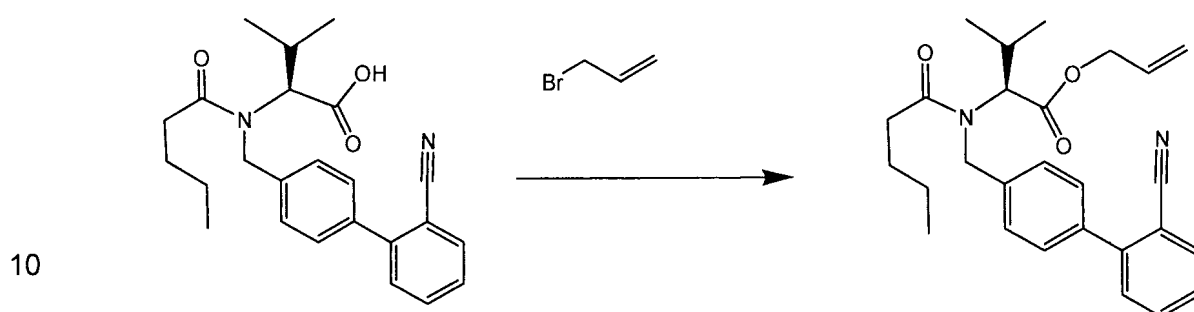
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509.3$, $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ = 526.3$, 527.3

IR: FTIR microscopio en transmisión $[\text{cm}^{-1}]$

3061, 3028 (CH , $-\text{H}$ aromático), 2961, 2933, 2873 ($-\text{CH}$

alifático), 2224(CN), 1737 (C=O, éster), 1653 (C=O, amida), 1495, 1478, 1466, 1447, 1408, 1388, 1356, 1299, 1264, 1195, 1168, 1130, 1109, 1027, 1004, 970, 944, 823, 765, 746, 693.

5 **Ejemplo XII:** Preparación del "aliléster-nitrilo"



El compuesto de "aliléster-nitrilo" se prepara de acuerdo con un método análogo a aquél descrito en el ejemplo anterior para el "cinamiléster-nitrilo".

15

Datos espectroscópicos del "aliléster-nitrilo":

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO); δ_H (ppm), el producto es una mezcla de aproximadamente 2 : 1 de rotámeros a temperatura ambiente:

20

0.75-0.85 (5H, br. m., -CH₃), 0.88-0.98 (4H, br. m., -CH₃), 1.15-1.25 (2H, br. m.,) 1.30-1.38 (1H, br. m.), 1.40-1.52 (2H, br. m), 1.53-1.66 (1H, br. m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.50-2.63 (1H, br. m), 4.16-4.40 (3H, br. m), 4.60 (1H, d), 4.68 (1H, d), 4.85 (1H, dd, AB), 5.20 (1H, q, olef.-H), 5.25 (1H, d, olef.-H), 5.68-5.83

25



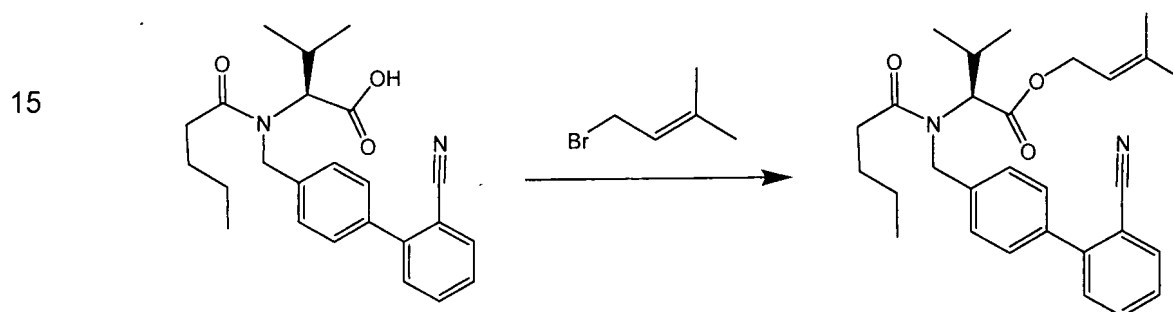
(1H, br. m., olef.-H), 7.23 (mezcla giratoria, d, -H aromático), 7.38 (mezcla giratoria, d, -H aromático), 7.48 (mezcla giratoria, d, -H aromático), 7.52-7.62 (3H, br. m, -H aromático), 7.78 (1H, q, -H aromático), 7.93(1H, t, -H aromático).

5 MS: $[M+H]^+ = 433.2.3$, $(M+NH_4)^+ = 450.3$

IR: FTIR microscopio en transmisión $[cm^{-1}]$

3065, 3029 (CH, -H aromático), 2961, 2933, 2873 (-CH alifático), 2224 (CN), 1738 (C=O, éster), 1653 (C=O, amida), 1597, 1562, 1518, 1479, 1468, 1445, 1408, 1388, 1372, 1267, 1197, 1170, 10
10 1131, 1107, 1005, 991, 937, 822, 765.

Ejemplo XIII: Preparación del "preniléster-nitrilo"



20 El compuesto de "aliléster-nitrilo" se prepara de acuerdo con un método análogo a aquél descrito en el ejemplo anterior para el "cinamiléster-nitrilo".

Datos espectroscópicos del "preniléster-nitrilo":

25 1H -NMR: (400 MHz, $CDCl_3$); δ_H (ppm), el producto es una

mezcla de rotámeros a 27° C.

0.85-1.05 (9H, compl. m, 3 veces -CH₃), 1.25-1.30 (2H, m, -CH-),
 1.55-1.70 (2H, m, y 3H, s, -CH₃), 1.70-1.83 (1H, m, y 3H, s, -CH₃),
 2.20-2.68 (3H, br.m), 4.05-4.22 (1H, compl. m), 4.30-4.55 (3H,
 5 compl. m), 4.68 (1H, d, AB), 4.8 (1H, d, AB), 4.88-4.98 (2H, m), 5.20-
 5.32 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m, -H aromático), 7.40-7.58 (5H, br.m., -
 H aromático), 7.62-7.71 (1H, br.m., -H aromático), 7.74-7.82 (1H,
 br.m., -H aromático).

MS: [M+H]⁺ = 461, (M+NH₄)⁺ = 478

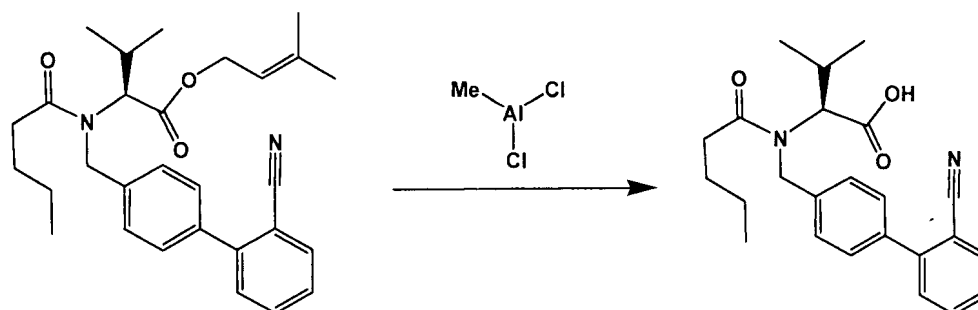
10 IR: FTIR microscopio en transmisión [cm⁻¹]

3064, 3029 (CH, -H aromático), 2962, 2933, 2873 (-CH
 alifático), 2224(CN), 1734 (C=O, éster), 1654 (C=O, amida), 1597,
 1561, 1518, 1478, 1445, 1408, 1384, 1356, 1267, 1196, 1168, 1130,
 1108, 1047, 975, 942, 823, 765.

15

Ejemplo XIV: Disociación del "preniléster-nitrilo" con dicloruro de
 metil-aluminio

20



25

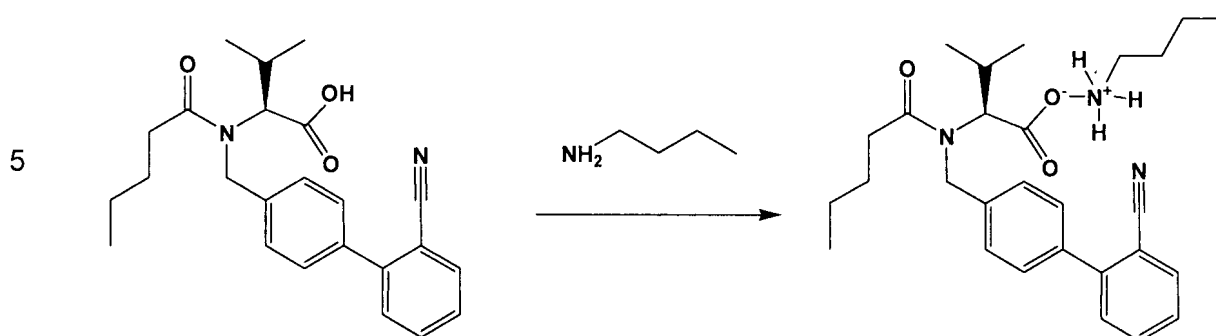
Un matraz de 25 mililitros se seca con una pistola de



calentamiento bajo un flujo de nitrógeno, se carga con 460 miligramos (1 milimol) del "preniléster-nitrilo" y 8 mililitros de tolueno seco, para obtener una solución amarilla. A esta solución se le agregan por goteo una solución de n-hexano 1 molar (3.5 mililitros, 5 3.5 milimoles) de dicloruro de metil-aluminio a temperatura ambiente para obtener una suspensión roja. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche (16 horas). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y entonces se apaga sobre 20 mililitros de HCl 1 molar. A la mezcla de reacción bifásica, se le 10 agregan 20 mililitros de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava 3 veces con 20 mililitros de agua y con 20 mililitros de salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora al vacío, para dar el "ácido-nitrilo" crudo como un aceite color café. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en 15 columna sobre 20 gramos de SiO₂ con una mezcla de solventes de ciclohexano : acetato de etilo : ácido acético (60 : 40 : 2). Las fracciones que contienen el producto se combinan, para dar el "ácido-nitrilo" como un aceite color café. Los datos espectroscópicos de este material son idénticos a los datos del "ácido-nitrilo" obtenido 20 en el ejemplo anterior.

El propargiléster-nitrilo, el cinamiléster-nitrilo, y el aliléster-nitrilo se disocian mediante este método utilizando diferentes haluros dé alquil-aluminio, como se definen anteriormente, para dar el producto deseado de "ácido-nitrilo" en diferentes rendimientos.

Ejemplo XV: Formación de la sal de n-butil-amina del "ácido-nitrilo"



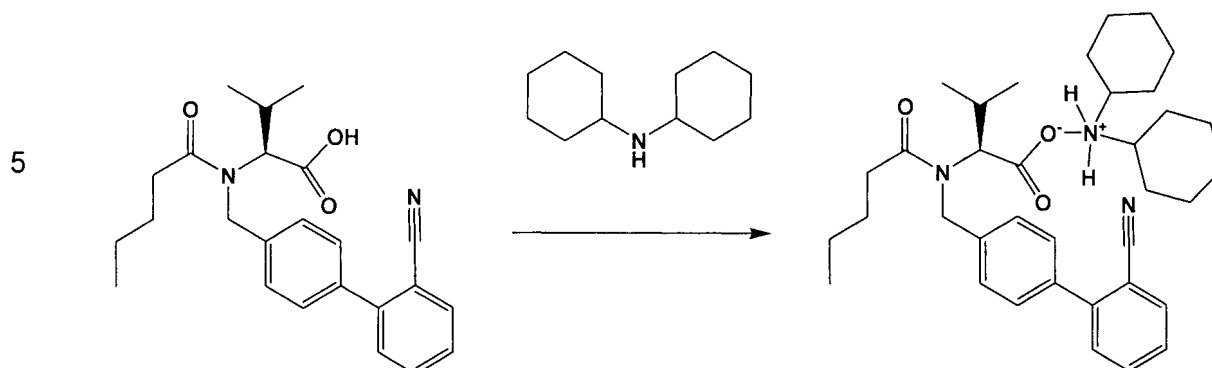
1.0 gramos (2.55 milimoles) del "ácido-nitrilo" se disuelven en
 10 10 mililitros de acetato de etilo. A la solución del ácido, se le agrega
 una solución de 330 miligramos (4.5 milimoles) de n-butil-amina en 2
 mililitros de acetato de etilo con agitación. Se observa la
 precipitación de un sólido blanco. La suspensión blanca se mantiene
 durante la noche a 0 – 5°C, y entonces se filtra, se lava con una
 15 mezcla de 10 mililitros heptano/acetato de etilo (1 : 1), y se seca a
 40°C al vacío, para dar un sólido cristalino blanco.

MS: $[M+H]^+ = 393$

IR: FTIR microscopio en transmisión $[cm^{-1}]$

3600-2400, amplia, -COOH y -NH⁺, 3029 (CH, -H aromático),
 20 2961, 2934, 2871, 2758 (-CH alifático), 2507, 2423, 2226(CN), 1637
 (C=O -amida), 1595 (aromático), 1560 (COO⁻), 1477, 1467,
 1456(aromático), 1407, 1385, 1313, 1301, 1264, 1248, 1210, 1173,
 1103, 1026, 1005, 974, 941, 901, 858, 830 (CH-para), 765 (CH-orto),
 737.

Ejemplo XVI: Formación de la sal de dicitclohexil-amina del "ácido-nitrilo"



10 1.0 gramos (2.55 milimoles) del "ácido-nitrilo" se disuelven en 10 mililitros de acetato de etilo. A la solución del ácido, se le agrega una solución de 462 miligramos (2.55 milimoles) de dicitclohexil-amina en 2 mililitros de acetato de etilo con agitación. Después de la adición de 7.5 mililitros de n-heptano, con agitación, se observa la

15 formación de un sólido blanco después de 10 minutos. La suspensión se almacena durante la noche a 0 – 5°C, entonces se filtra, se lava con 10 mililitros de una mezcla de heptano/acetato de etilo (1 : 1), y finalmente se seca al vacío a 40°C, para dar un sólido blanco.

MS: $[M+H]^+ = 393$

20 IR: FTIR microscopio en transmisión $[cm^{-1}]$

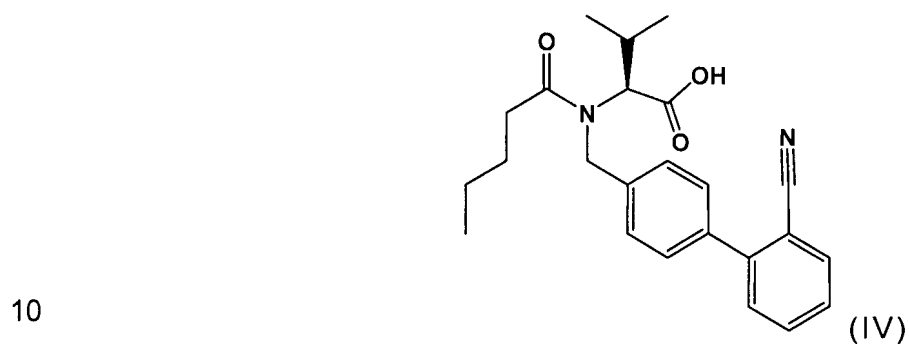
3600-2400, amplia, $-COOH$ y $-NH^+$, 3030 (CH, -H aromático), 2933, 2860 (-CH alifático), 2227(CN), 1633 (C=O-amida), 1650 (C=O amida), 1597 (aromático), 1558 (COO^-), 1452(aromático), 1411, 1387 (COO^-), 1314, 1304, 1249, 1230, 1212, 1178, 1107, 1063, 1033,

25 1005, 972, 939, 896, 832, 810, 765 (CH aromático), 759 (CH-orto), 722.

REIVINDICACIONES

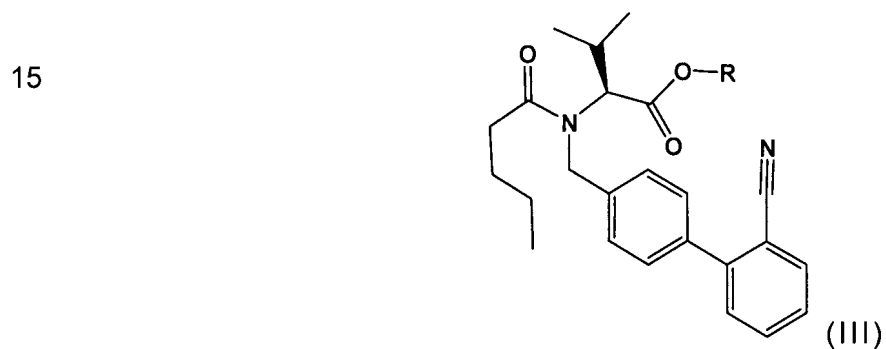
1. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (IV) o una sal del mismo,

5 tal como una sal de amina del mismo:

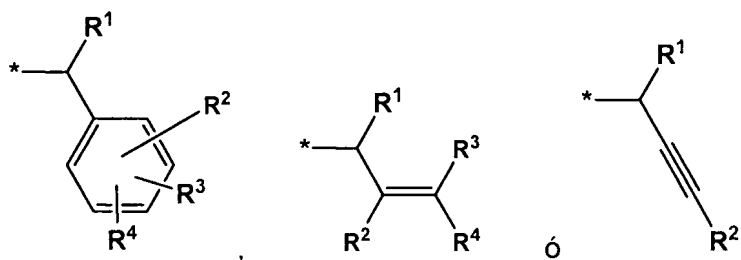


el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



20 en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de



carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-

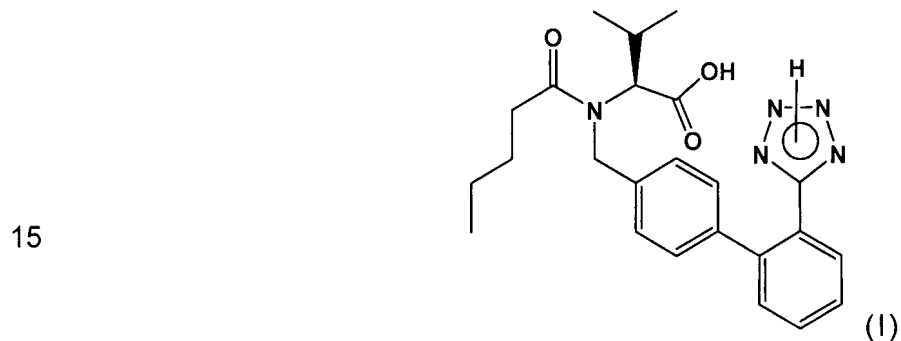
alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

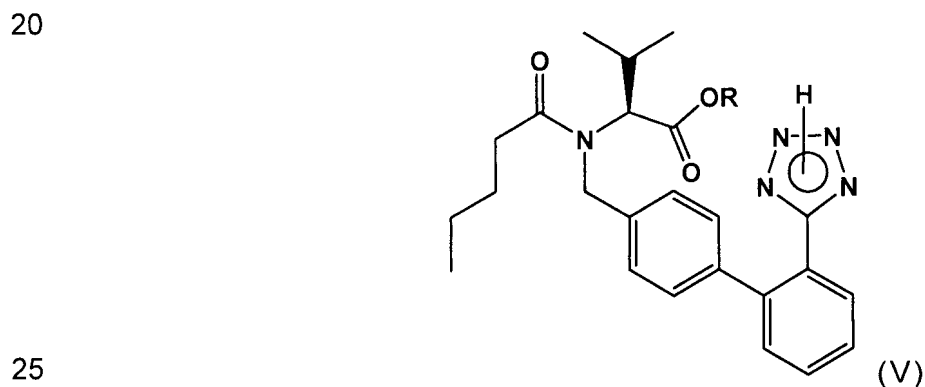
para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

2. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

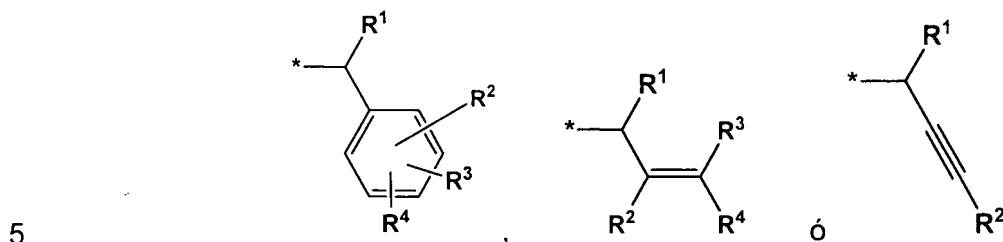


el cual comprende

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V), o una sal del mismo:



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono; y

20 R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7

25

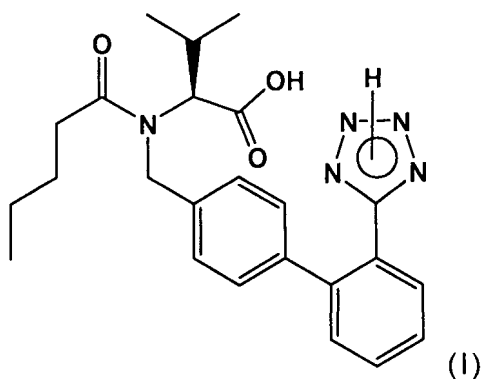
átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (I).

3. Un proceso por pasos para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

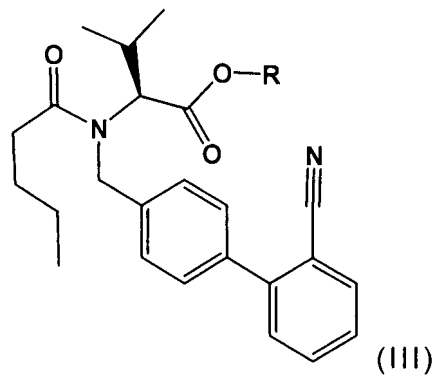


el cual comprende los pasos de:

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o

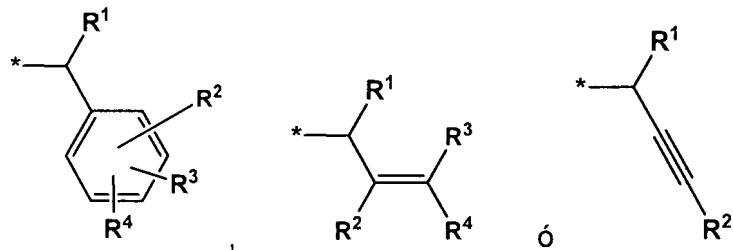
una sal del mismo:

5



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

10



15

20

25

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

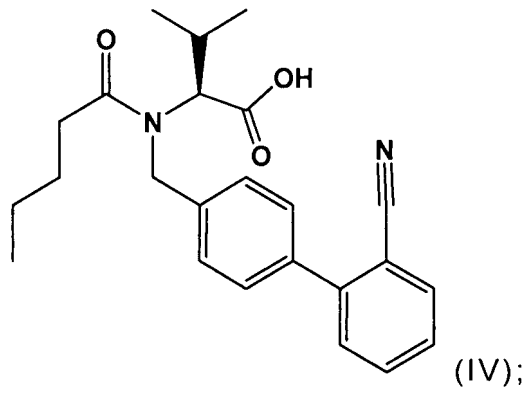
con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AIX o R_5AIX_2 ,

en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo:

5



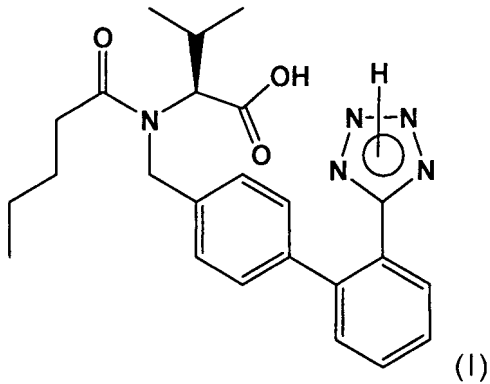
10 ii) tratar el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo,

con un reactivo de azida, para proporcionar el compuesto de la fórmula (I).

15 4. Un proceso de un recipiente para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo:

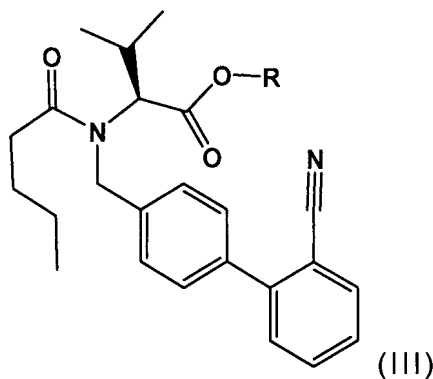
20



el cual comprende:

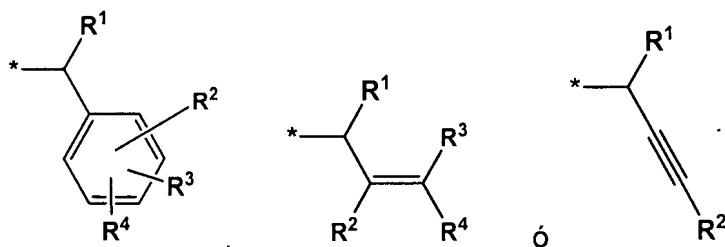
25 i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:

5



en donde R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

10



15

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7

25

átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono; y

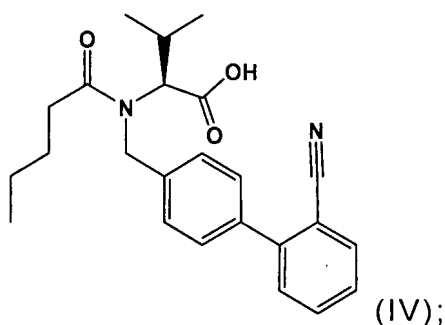
R2, R3 y R4 son iguales o diferentes unos de otros, y son hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cada uno insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, nitro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

con un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R5 y R6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

para obtener el compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo,

tal como una sal de amina del mismo:



5

ii) agregar a la mezcla de reacción resultante del paso i), un reactivo de azida,

para obtener el compuesto de la fórmula (I).

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R es bencilo, p-metoxi-bencilo, alilo o propargilo, más preferiblemente, bencilo, alilo o propargilo, más preferiblemente bencilo.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el haluro de organoaluminio es cloruro de dimetil-aluminio o cloruro de dietil-aluminio, de preferencia cloruro de dietil-aluminio.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R es bencilo y el haluro de organoaluminio es cloruro de dietil-aluminio.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el reactivo de azida se selecciona a partir de una sal de metal de ácido hidrazoico, una sal de ácido hidrazoico con una base orgánica, y una azida de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es boro o aluminio, de preferencia aluminio, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7

g

átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

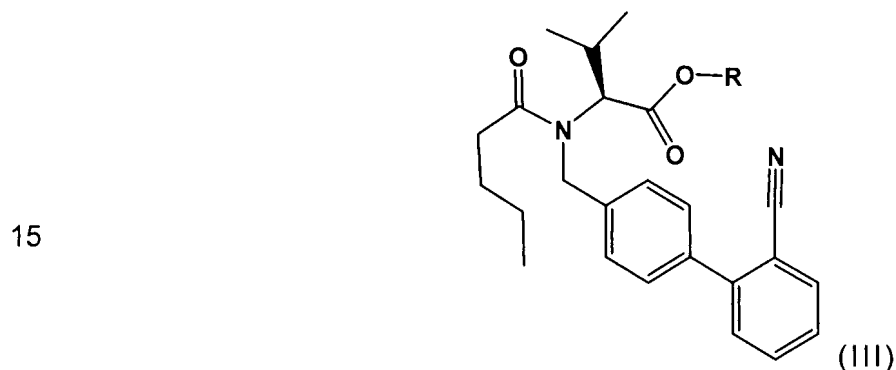
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el reactivo de azida es de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es aluminio o boro, de preferencia aluminio, R_7 y R_8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia, el reactivo de azida es azida de dietil-aluminio o azida de dimetil-aluminio, más preferiblemente azida de dietil-aluminio.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el reactivo de azida es de la fórmula $R_7R_8MN_3$, en donde M es aluminio, R_7 y R_8 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y se forma *in situ* mediante la adición de una sal de metal de ácido hidrazoico a la

mezcla de reacción del paso i), el cual comprende una cantidad en exceso, de preferencia 2 o más equivalentes, del reactivo de haluro de organoaluminio de la fórmula R₅R₆AlX, como se define en la presente.

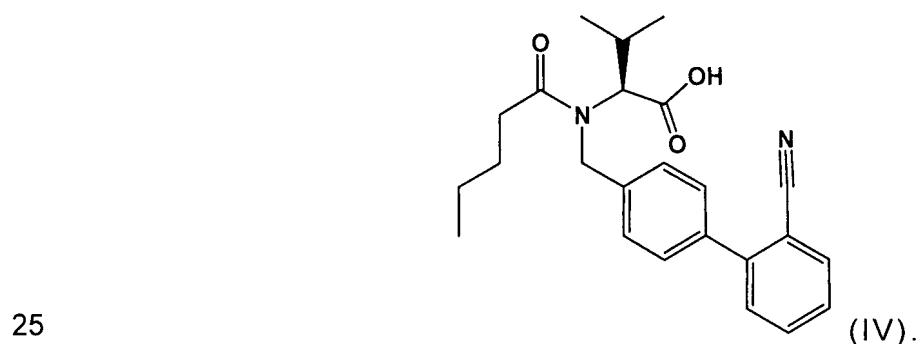
- 5 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el reactivo de haluro de organoaluminio de la fórmula R₅R₆AlX es cloruro de dietil-aluminio, y en donde el radical R para el compuesto de la fórmula (III) es bencilo, p-metoxi-bencilo, alilo, o propargilo, más preferiblemente, bencilo, alilo, o propargilo, más preferiblemente
- 10 bencilo.

12. Un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



en donde R es bencilo, alilo, cinamilo, prenilo o propargilo, más preferiblemente, bencilo.

- 20 13. Una sal de amina del compuesto de la fórmula (IV):



14. El uso de un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

5 en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno, para convertir un grupo éster en un ácido libre.

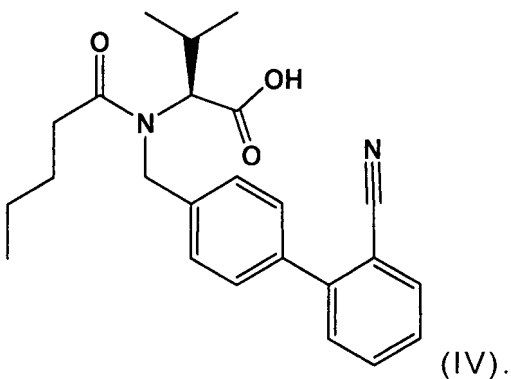
10 15. El uso de un haluro de organoaluminio de la fórmula R_5R_6AlX o R_5AlX_2 ,

en donde R_5 y R_6 son, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno,

en un proceso para la elaboración de:

- valsartan, o una sal del mismo; o
- un compuesto de la fórmula (IV), o una sal del

mismo:



RESUMEN

La presente invención se refiere a procesos para la elaboración de un bloqueador de los receptores de angiotensina (ARB; también
5 denominado como antagonista de los receptores de angiotensina II o antagonista del receptor AT_1), y a sales de los mismos, a intermediarios novedosos, y a los pasos del proceso.

10

15

20

25



No. 12-068973- -00000-0000

Fecha: 2012-04-26 16:37:53

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 96

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐