



OPOS
Organización CSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

Organización CSA Ltda

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS

CIONES

08-

341

SOLICITUD DE PA
INVENCÍ

DE

TITULO: SALES METALICAS DE 2'-(1H-CARBOXALDEHIDO

ZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/41 // A61K31/11
A61P9/12

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 11 de Enero de 2008



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000216

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 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006730

Fecha Julio 10, 2006

Publicación Internacional No. WO2007/006531

Fecha Enero 18, 2007

6

Título (54) SALES METALICAS DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEHIDO

Clasificación Internacional (51)

C07D 257/04 A61K 31/11 // A61K 31/41
A61P 9/12

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Julio 11, 2005

(31) Número de Solicitud

0514206.2

0

ANEXOS

x

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.

x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-094731

x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

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.

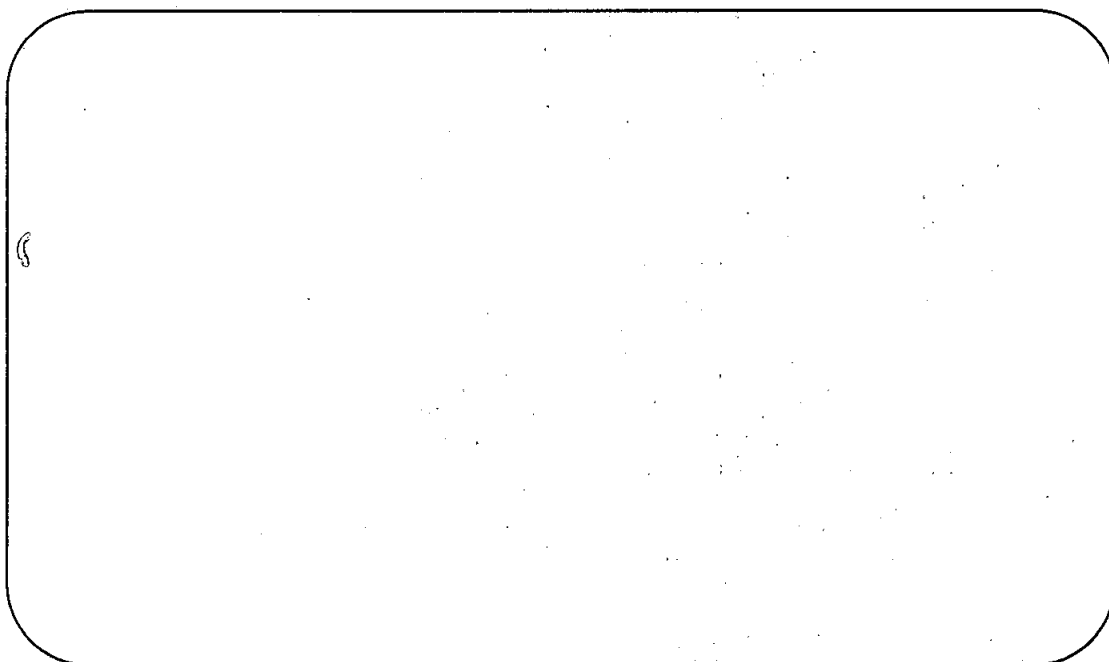
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/006730

3

GOTTFRIED SEDELMEIER,

Erlenweg 11,

79227 Schallstadt

Alemania

Nacionalidad: Alemana

DOMINIQUE GRIMLER,

Rue des bûcherons,

F-68560 Hirsingue

Francia

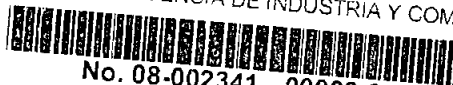
Nacionalidad: Francesa

2

ERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002341- -00000-0000

Fecha: 2008-01-11 16:20:50 Dep. 2020 NUEGREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

FICIAL DE CAJA : 08 - 2,680
: ENERO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

NTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
AISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106793	09/01/2008	15,878,000.00

***** CONCEPTO *****

ENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
0005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

UNIENTOS UN MIL PESOS

BLE : _____

E CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María 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, ambas 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 RE
Licencia 376 - 1993 Min.

6

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
Licencia 316

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 RE
Licencia 376-1993 M.J.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chabín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chabín
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

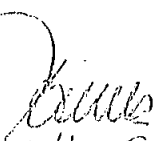
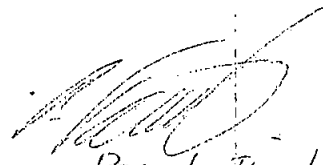
domiciliado en

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 Camonte

Pascal Thiebaut

9

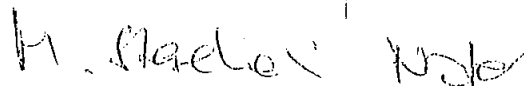
Attestation

- 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).

10

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *[Signature]*

3. in his/her function as *[Signature]*

4. and certified by the seal of the *[Signature]*

Certified 24 Aug. 2000

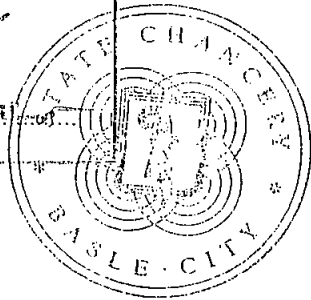
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *1000/1000*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *[Signature]*

Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

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:

in relation to this international application,

Novartis AG and Novartis Pharma GmbH, are entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Gottfried SEDELMEIER, Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, DE
Dominique GRIMLER, Rue des Bûcherons, 68560 Hirsingue, FR

to Novartis AG in respect of all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA) and Novartis Pharma GmbH in respect of Austria, dated 19.05.2006.

This declaration is made for the purposes of all designations, except for the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1 Gottfried SEDELMER y (2) Dominique GRIMLER.

Domiciliados respectivamente en

(1) Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, DE.

Y

(2) Rue des Bûcherons, 68560 Hirsingue, Francia.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS ORGANICOS

Y presentada* en el RO/PCT EP el 10 de Julio de 2006, y de acuerdo a la Solicitud de Patente numero PCT EP 06/06730, (2) dicha solicitud de patente(s) identificadas en (3), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas el **11 de Julio de 2005** y de acuerdo con la solicitud numero **0514206.2**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las dichas Solicitudes de Patentes (incluyendo futuras continuaciones y divisiones), ((2)-(5) de ahora en adelante nombradas colectivamente como "Solicitudes de Patente"), (6) todas las patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de patentes, (7) todos los registros y confirmaciones, y certificados de importación basados en uno o mas de las dichas patentes (incluyendo el derecho de presentar solicitudes de patentes en dichas invenciones y descubrimientos a nombre de los **ASIGNADOS**, sus designados en cualquier

o en todos nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares), para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, reotorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del alcance a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes adicionales de Patente y todas las solicitudes, y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 19 de Mayo de 2006.
Gottfried SEDELMEIER, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de _____)

Condado de _____)

En este día ____ de _____ de 20____, se presentó personalmente ante mi _____ sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

Notario Público

Sello del Notario

Ejecutado el 19 de Mayo de 2006.
Dominique GRIMLER, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de _____)

Condado de _____)

En este día ____ de _____ de 20____, se presentó personalmente ante mi
_____ sabiendo, y sabiéndolo yo ser la misma persona descrita
en este documento y quien ejecutó el anterior instrumento, y reconoce que el (ella) ejecutó
el mismo, por su propia voluntad con los propósitos expuestos.

Notario Público

Sello del Notario

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "**COMPUESTOS ORGANICOS**" firmada por (1) Gottfried SEDELMEIER, y Dominique GRIMLER; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	<u>(Firma ilegible)</u>	<u>(Firma ilegible)</u>
Nombre:	Ella Rutschmann	June Violet Mentel
Cargo:	Profesionales administrativos en Propiedad Industrial	
Fecha:	Junio 19 de 2006	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario publico de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de:

Gottfried SEDELMEIER, ciudadano Alemán, residente en Schallstadt, Alemania, y de Dominique GRIMLER, ciudadana Francesa, residente en Hirsingue, Francia.

Yo además certifico que las firmas anteriores son las firmas genuinas de Ella Rutschmann, ciudadana de Lotzwil, Suiza, residente en Basilea, Suiza, y de June Violet Mentel, ciudadana de Crenchen (SO), Suiza, residente en Arlesheim, Suiza, ambas actuando en nombre de Novartis AG, en Basilea, Suiza, ambas como apoderadas, ambas con firma adjunta.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 21 días del mes de Junio de 2006

(Firma) Dr. M Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.: 742/2006

Copia autentica

BASILEA, Suiza el 14 de Diciembre de 2007

Firma ilegible _____

Dr. M Staehelin
Notario
Leg. Prot. Nr. 2009/2007

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 17 DE DICIEMBRE DEL 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 13793/20'165
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Heidi Fischer

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Gottfried SEDELMEIER and (2) Dominique GRIMLER,

respectively residing at

(1) Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, DE and

(2) Rue des Bûcherons, 68560 Hirsingue, FR,

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

ORGANIC COMPOUNDS

filed* in the RO/ ~~PCT EP~~ on 10th July, 2006, and accorded International Patent Application Number PCT/EP06/06730, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the GB patent application filed on 11 July 2005 and accorded Application Number 0514206.2, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

20

Case No. 34353

2

We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

and we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

executed this 19 day of May, 2006.
Gottfried Seidelmeier L.S.
Name: Gottfried SEDELMEIER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

I this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

Notary Public

Notary Public

Executed this 19 day of May, 2006.

D. C. J. L.S.
Name: Dominique GRIMLER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____

County of _____) s.s.:
)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "ORGANIC COMPOUNDS" signed by Gottfried SEDELMEIER and Dominique GRIMLER; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

E. Rutschmann

Name :

Ella Rutschmann

Function :

Administrative Professionals

Date:

19.06.2006

J. Mentel

June Mentel

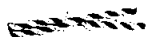
Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Gottfried Sedelmeier**, German citizen, residing in Schallstadt, Germany, and of **Dominique Grimler**, French citizen, residing in Hirsingue, France.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and of **June Violet Mentel**, citizen of Grenchen (SO), Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 21st (twenty-first) day of June 2006 (twothousandandsix)

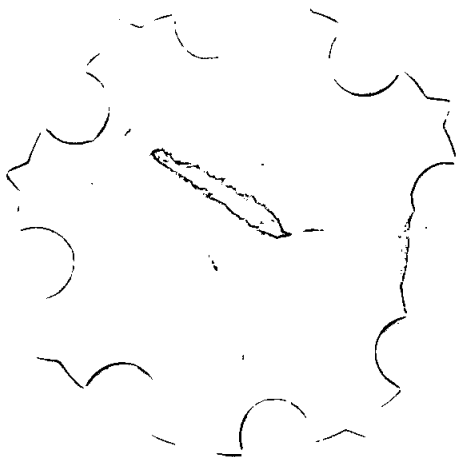


M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

For true photocopy

BASEL, Switzerland, this 14th (fourteenth) day of December 2007 (twothousandandseven).



M. Staehelin, Note

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 2009/2007

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by *M. Staehelin*

3. in his/her function as *Notar*

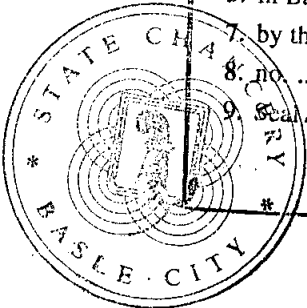
4. and certified by the seal of the *Gerichtshaus*

Certified **17. Dez. 2007**

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *1879/2007*

9. Seal/stamp: 

10. Signature: *Fischer*
Heidi Fischer

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2007 (18.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/006531 A1

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

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/006730

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

(22) International Filing Date: 10 July 2006 (10.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0514206.2 11 July 2005 (11.07.2005) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

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

(72) Inventors; and

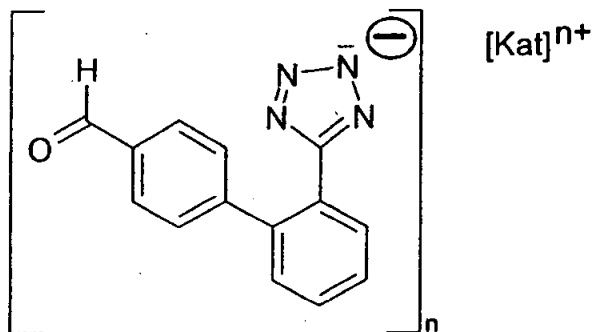
(75) Inventors/Applicants (for US only): **SEDELMEIER, Gottfried** [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). **GRIMLER, Dominique** [FR/FR]; Rue des bûcherons, F-68560 Hirsingue (FR).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: METAL SALTS OF 2' - (1H-TETRAZOL-5-YL) -1 . 1' -BIPHENYL-4-CARBOXALDEHYDE



(57) Abstract: The invention relates to a method or process for the manufacture of blood pressure lowering agents, such as valsartan, novel intermediates as well as process steps in said synthesis. The method or process leads via the novel intermediate salts of the formula (IA), or a tautomer thereof, wherein [Kat]ⁿ⁺ is a cation and n is 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

WO 2007/006531 A1

METAL SALTS OF 2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)-1,1'-BIPHENYL-4-CARBOXALDEHYDE

Summary of the invention

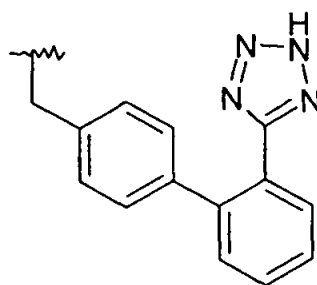
The invention relates to a method or process for the manufacture of blood pressure lowering agents, such as valsartan, novel intermediates as well as process steps in said synthesis.

Background of the Invention

The enzyme angiotensin converting enzyme (ACE) catalyses the hydrolysis of the decapeptide Angiotensin I to the octapeptide Angiotensin II. The latter contributes to a number of physiological mechanisms that lead to the elevation of blood pressure. Many of these mechanisms are initialized by the binding of Angiotensin II to the Angiotensin receptor AT₁.

A number of inhibitors of the binding of Angiotensin II to this receptor are known – for example valsartan, losartan, irbestan, candesartan cilexetil, tasosartan, telmisartan, eprosartan, zolasartan and saprisartan. By blocking of the binding and thus the activation of the AT₁ receptor, these active compounds are able to lower blood pressure. These and other comparable compounds are therefore commonly referred to as angiotensin II receptor antagonists or more recently as angiotensin receptor blockers (ARBs).

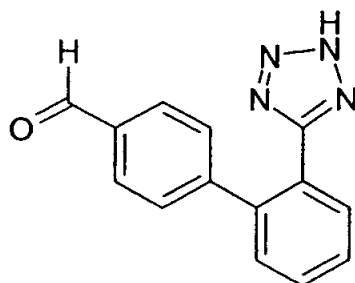
Except for telmisartan, eprosartan and saprisartan, the mentioned compounds share a common structural feature in the form of a pharmacophore of the following partial formula A,



(A)

where the waved line indicates the place of binding to the rest of the molecule (which may also be present in tautomeric form, either in equilibrium or totally, with the hydrogen at the tetrazolyl ring at the 1- instead of the 2-position of that ring; the same also is true for any compound mentioned below where such tautomerism is possible and will therefore not be mentioned specifically in any case).

PCT application WO 05/014602 A1 describes a process for the manufacture of intermediates useful in the synthesis of this common moiety and the final pharmaceutically active compounds, such as the ARBs mentioned above, e.g. valsartan. There, the synthesis of an aldehyde of the formula I,



(I)

is described which is further reacted to various pharmaceutically active substances such as the ARBs, e.g. valsartan, directly or via one or more further reaction steps and intermediates.

In a reaction described in WO 2005/014602, the crude product of the formula I obtainable after oxidation of the hydroxymethyl precursor to the aldehyde of the formula I is used in a subsequent reductive amination, for example, with L-valine.

When the aldehyde of the formula I is produced and used in the subsequent reaction step, this, in the case of production in industrial scale, comprises a significant amount of water, that is, up to now it has been regarded as convenient to use said aldehyde in "wet" form.

A problem to be solved by the present invention is to find a yet improved process and/or intermediates that allow for an improved process of manufacture of ARBs, especially valsartan, that is especially useful for manufacturing processes in an industrial scale.

General description of the invention

It has now been found surprisingly that the process can be led still more advantageously by using salts of the aldehyde of the formula I that much more conveniently allow to use the aldehyde in dry form. This allows an improved production in large industry scale and even better handling in this manufacturing process. The use of salts of the compound of the formula I makes it possible to manufacture pharmaceuticals comprising a pharmacophore of the formula A shown above by a process according to the invention which comprises the

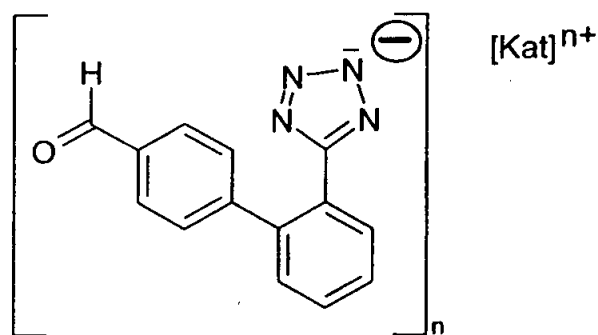
manufacture of an intermediate of the formula I as anion with a cation and thus in the form of a salt, especially of the formula IA shown below.

Such salts are very stable, can be dried very conveniently and their use in dry form in the subsequent step allows for a very well defined process, leading to very low amounts of impurities such as starting materials in the subsequent intermediates and thus facilitating the use of these subsequent intermediates in the synthesis of the final products.

The salts of an aldehyde of the formula I can be dried, handled, stored, transported, processed and/or reacted in large amounts. They allow for subsequent reactions, e.g. by reductive amination as described above and below, an improved yield and/or quality of the obtainable consecutive product, thus facilitating an economic and (as less byproducts and thus less waste and energy (e.g. for workup) are required) ecologically improved process design. Thus they contribute to a safe and advantageous process.

Detailed description of the invention

The invention relates to a process or method for the manufacture of a salt of an aldehyde of the formula IA,



(IA)

or a tautomer thereof, wherein [Kat]ⁿ⁺ is a cation and n is 1, 2, 3, 4, 5 or 6, preferably 1, 2 or 3, comprising forming and isolating said salt from a solution comprising a compound of the formula I as shown above and a cation providing material.

[Kat]ⁿ⁺ is preferably a cation selected from at least one of alkali metal cations, such as lithium, sodium, potassium, rubidium or cesium (n = 1), earth alkali metal cations, such as magnesium, calcium, strontium or barium (n = 2), aluminium cations, indium cations and gallium cations, a cation from other metals from the periodic table of elements, such as

molybdenum, tungsten, manganese, iron, cobalt, nickel, copper, zinc, and unsubstituted or substituted ammonium cations, e.g. the ammonium ion, substituted ammonium cations, such as mono-, di-, tri- or preferably tetrasubstituted ammonium cations where the substituents are preferably organic moieties bound via a carbon atom and may, for example, be selected from alkyl, such as C₁-C₂₀-alkyl, aryl, such as mono-, bi- or tricyclic aryl with 6 to 20 ring atoms, aryl-alkyl, wherein aryl and alkyl are preferably as just defined, cycloalkyl, such as C₃-C₁₂-cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, wherein cycloalkyl and alkyl are preferably as just defined, heterocyclyl wherein heterocyclyl preferably is an unsaturated, partially saturated or fully saturated mono-, bi- or tricyclic ring having 3 to 20 ring atoms and at least one, preferably up to three, ring atoms are heteroatoms independently selected from nitrogen or preferably oxygen or sulfur, heterocyclyl-alkyl wherein heterocyclyl and alkyl are preferably as just defined, or the ammonium nitrogen may be part of a ring, e.g. as part of a heterocycle, e.g. an unsaturated, partially saturated or fully saturated mono-, bi- or tricyclic ring having 3 to 20 ring atoms wherein at least one, preferably up to three, ring atoms are hetero atoms independently selected from nitrogen, oxygen or sulfur, with the proviso that at least one ring nitrogen is present.

A cation providing material can be any type of salt or a cation exchanger resin; preferred as a salt is a basic salt of a metal (especially one forming a cation [Kat]ⁿ⁺ as described as preferred above) or unsubstituted or substituted ammonium cation (especially as described for a cation [Kat]ⁿ⁺ as preferred above), especially an acid addition salt of a weak organic or inorganic acid, e.g. of a carbonic acid, a phosphate or especially a carbonate, or more preferably a hydroxide or alcoholate salt. As anion in an alcoholate salt, the anion of an aromatic, alicyclic, aromatic-aliphatic, alicyclic-aliphatic or preferably an aliphatic alcohol, each of which may preferably have up to 20, more preferably up to 7 carbon atoms, e.g. the anion of an alkyl alcohol with up to 20, preferably up to seven carbon atoms, more preferably e.g. the anion of methanol or ethanol, are preferred. A cation providing material may also be a metal that is capable of reacting with the tetrazolyl proton, such as lithium, sodium or potassium, or a metal hydride, such as lithium hydride, sodium hydride, calcium hydride or aluminium hydride.

A solution comprising a compound of the formula I as shown above and a cation providing material comprises at least one solvent, more preferably an organic solvent.

30

The formation of the salt of the formula IA preferably takes place by dissolving a compound of the formula I and a cation forming material in one or more solvents or diluents that dissolve them, may take place at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190°C, preferably from approximately -80°C to approximately 150°C, for example at from -80 to -60°C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under vacuum, e.g. for concentrating the solution by removal of solvent, or and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

During the dissolving, in addition to a dissociation of cation and anion a cation forming material may change partially or completely— for example, in an aqueous solution, addition of an alcoholate of a cation may result in the formation of the alcohol and hydroxyl anions. Preferably, the solvent is chosen so that no such reaction takes place.

The solvents may be selected include those mentioned specifically (e.g. in the Examples) or, for example, water, or preferably organic solvents, for example esters, such as lower alkyl-lower alkanooates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as toluene or xylene, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, e.g. chlorobenzene, methylene chloride, 1,2-dichloroethane or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, or preferably alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, or mixtures of two or more such solvents. Such solvents or solvent mixtures may also be used in working up.

The reaction to and formation of the salt may take place directly in the solution, resulting e.g. in the precipitation of a salt of the formula IA, and/or it may take place during the isolation, e.g. during evaporation or the like, or both (e.g. during concentration to a smaller volume).

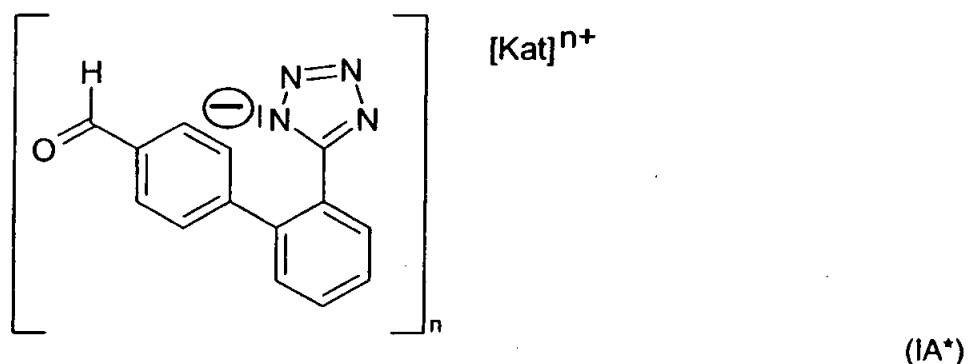
The isolation of a salt of the formula can be carried out under reaction conditions that are known per se and may follow customary procedures and steps, e.g. selected from the group comprising but not limited to distribution (e.g. extraction), neutralization, crystallization, re-crystallization, digestion, chromatography, evaporation, drying, filtration, washing, centrifugation and the like. Most preferred are partial or complete evaporation of one or more solvents present, the addition of less polar solvents to a mixture with more polar solvents

(e.g. the addition of an ether, such as diethyl ether or tert-butylmethyl ether, to an alcohol, such as methanol or ethanol), and/or crystallization (with or without addition of seed crystals).

It is also possible to combine two or more isolation steps, e.g. in order to obtain a more pure salt of the formula IA. For example, a first isolation step may be followed by re-crystallization from an appropriate solvent, e.g. an alcohol, such as isopropanol.

The invention also relates to a salt of the formula IA as given above as such, or a tautomer thereof.

The salt of a compound of the the formula I is, in formula IA, mainly represented to display its stoichiometry and not intended to represent the structure in detail. Thus, formula IA does not exlude the possibility that different tautomeric forms of a compound of the formula are present (either in equilibrium or alone), such as a form with the formula IA*:



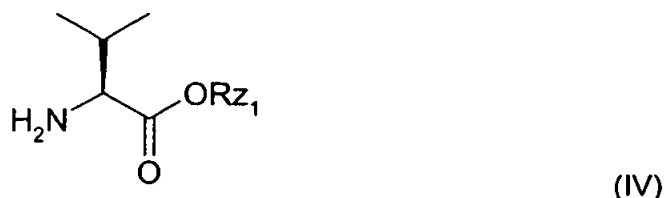
A salt of the formula IA may further include trace amounts of customary impurities, in addition certain amounts of a solvent (preferably other than water) (bound as solvate and/or in other form), of the free compound of the formula I and/or the cation providing material may be present, e.g. up to 20 %, preferably up to 5 %. More preferably, the salt of the formula IA is isolated in substantially pure form.

The invention also relates to the use of a salt of the formula IA in the process for the manufacture or a pharmaceutical, especially an ARB, most especially valsartan, as well as a corresponding process or method.

The corresponding reaction steps can be derived from the general description or from the examples in WO 2005/014602 which, in this regard, especially with regard to the manufacture of valsartan (either in the examples or in the general description) is incorporated by reference herewith.

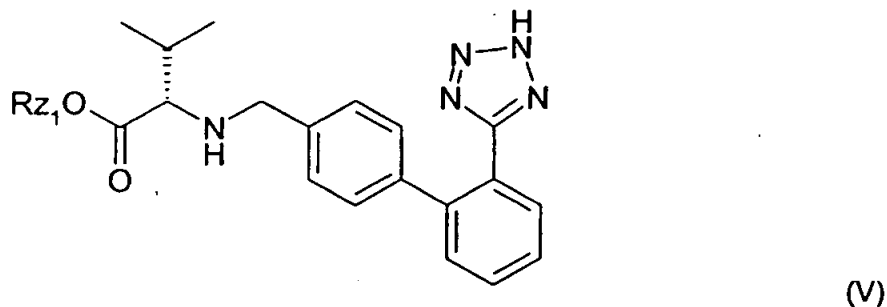
For example, in the production of valsartan, or a salt thereof,

a) a salt of the formula IA can be reacted with a valine derivative of the formula IV,

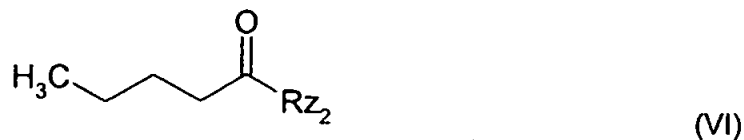


or a salt thereof, wherein Rz_1 is hydrogen or a carboxy protecting group, under conditions of reductive amination;

b) followed by acylating a resulting compound of the formula (V),



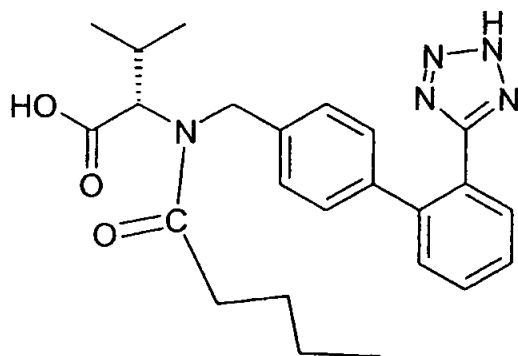
wherein Rz_1 is as defined for a compound of the formula IV, or a salt thereof, with a compound of the formula VI



wherein Rz_2 is an activating group;

and removing any protecting group(s) present;

whereby a compound of the formula VII



(VII)

(valsartan = (S)-3-methyl-2-{pentanoyl-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl-methyl]-amino}-butyric acid) and/or a tautomer thereof, or a salt thereof (e.g. an earth alkali metal salt, such as the magnesium or calcium salt, see US 2005/0101652 which is incorporated herein by reference especially with regard to the salt formation and the salts of valsartan), is obtained;

and, if desired, converting a free compound of the formula VII into a salt thereof or a salt into the free compound or a different salt thereof.

The reductive amination under a) is carried out in the presence of a reducing agent. A suitable reducing agent is for example a borohydride or hydrogen or a hydrogen donor both in the presence of a hydrogenation catalyst, or a suitable selenide or silane.

The reductive amination takes place in two steps via the corresponding aldimine (Schiff Base) and its subsequent reduction, and it is possible to form first the aldimine, isolate it and then reduce it to a compound of the formula V, or salt thereof, or to perform both the aldimine formation and the reduction without isolation of the aldimine.

Suitable conditions and material, e.g. reducing agents, such as those mentioned above, the corresponding reaction conditions, such as solvents and appropriate temperatures, as well as suitable protecting groups R_{Z1} are preferably as described in WO 05/014602 which, in this regard, is incorporated herewith by reference.

The acylation under b) preferably takes place in the presence of a suitable base.

Suitable conditions and materials, e.g. suitable bases, suitable reaction conditions, such as solvents and appropriate temperatures, as well as suitable activating groups R_{Z2} are prefer-

ably as described in WO 05/014602 which, especially in this regard, is incorporated herewith by reference.

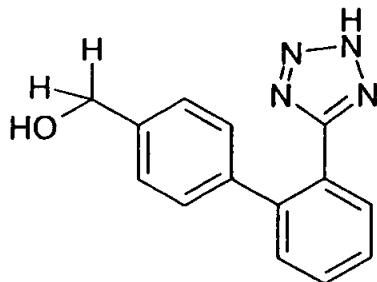
The removal of (a) protecting group(s) may take place under conditions known in the art. For example, the removal may take place as described in J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (e.g. by enzymatic cleavage). Different protecting groups can be selected so that they can be removed selectively at different steps while other protecting groups remain intact. The corresponding alternatives can be selected readily by the person skilled in the art from those given in the standard reference works mentioned above or the description or especially as described in WO 05/014602, which is incorporated herewith, especially with regard to the removal of protecting groups (especially R_{Z1}), by reference.

An activating group R_{Z2} may, for example, be an activating group that is used in the field of peptide chemistry, such as halo, e.g. chloro, fluoro or bromo, C_1 - C_7 -alkylthio, e.g. methylthio, ethylthio or tert-butyl-thio; pyridylthio such as 2-pyridylthio; imidazolyl such as 1-imidazolyl; benzthiazolyl-oxy, such as benzthiazolyl-2-oxy; benzotriazolyl-oxy such as benzotriazolyl-1-oxy; C_2 - C_8 -alkanoyloxy, such as butyroyloxy or pivaloyloxy; or 2,5-dioxo-pyrrolidinyl-1-oxy; the activation may also take place in situ using customary activation reagents in the presence of a free acid corresponding to the compound of the formula VI.

In one preferred embodiment, a reaction according to the invention, either leading to a salt of the formula IA or to a pharmaceutical, in addition comprises a reaction step that leads to a

compound of the formula I which may then be isolated in crude form and/or directly reacted according to the invention forming and isolating a salt of the formula IA.

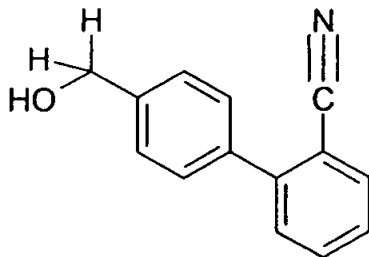
For example, a compound of the formula I may be obtained by oxidizing a hydroxymethyl compound of the formula II,



(II)

or a salt thereof to a compound of the formula I which may then, in the same reaction vessel or after isolation of the crude material, be reacted according to the present invention to a salt of the formula IA. The oxidation takes place in the presence of a suitable oxidizing agent, for example, an alkali metal (such as lithium, sodium or potassium) hypochlorite, a "TEMPO" or an analogue or an oxidizing agent selected from the group consisting of HNO₂, HNO₃ or anhydrides thereof, and peroxidisulfates, in appropriate solvents and at appropriate temperatures, e.g. as described in WO 05/014602. A salt of a compound of the formula II may be a salt of the corresponding anion with a metal cation [Kat]ⁿ⁺ as described for a salt of the formula IA. Such a salt of a compound of the formula II also forms an embodiment of the present invention. It can be manufactured analogously to a salt of a compound of the formula IA by methods such as those described above or below.

A compound of the formula II can preferably be obtained by reacting a cyanide of the formula III,



with an azide of the formula (R₁)(R₂)-M-N₃ wherein R₁ and R₂ represent, independently of each other, an organic residue, especially C₁-C₈-alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, isobutyl, tert-butyl or n-octyl; C₃-C₇-alkenyl, such as allyl or crotyl; C₃-C₇-cycloalkyl, such

as cyclohexyl; phenyl-C₁-C₄-alkyl, such as benzyl or 2-phenethyl; phenyl-C₂-C₅-alkenyl, such as cinnamyl; C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, such as cyclopropylmethyl or cyclo-hexylmethyl; or phenyl-C₂-C₅alkenyl; and M is boron or aluminium. This [2+3] cycloaddition yields a compound of the formula II, or a salt thereof which can also be formed from the free compound by analogous methods as those described for the formation of a salt of the formula IA.

Preferred meanings for R₁, R₂ and M, as well as preferred reaction conditions, such as molar ratios, solvents and reaction temperatures, can be derived from WO 05/014602, which, preferably in this regard, is incorporated herewith by reference.

Preferably, the formation of the tetrazole ring to obtain a compound of the formula II, or a salt thereof, and the oxidation to a compound of the formula I take place in sequence in one reaction vessel.

All reaction steps, except those for the manufacture of a salt of the formula IA, as well as preferred reaction conditions for these reaction steps, can also be derived from the general description or from the examples in WO 2005/014602 which, preferably in this regard, is incorporated by reference herewith.

Where the term "lower" is used for the description of moieties, e.g. "lower alkyl", this is intended to mean that the corresponding moiety preferably has up to seven, more preferably up to four carbon atoms. Alkyl, such as lower alkyl, C₁-C₆-alkyl or C₁-C₇-alkyl, may be linear or branched one or more times.

The invention preferably relates to the embodiments defined by the claims attached below which are therefore incorporated into the present description here by reference. In the claims, more general expressions or reaction steps may be replaced, individually, in groups of two or more or all in each claim, by the more specific (e.g. preferred) expressions or reaction steps described in the description or subclaims, thus yielding more preferred embodiment of the respective invention embodiments.

The following Examples, while themselves also providing preferred embodiments of the salts and the methods or processes of manufacture according to the invention, serve to illustrate the invention without limiting the scope of it.

Example 1: 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde potassium salt and its manufacture

2.50g of 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde ("biphenyl tetrazol aldehyde" hereinafter) are dissolved in 25ml of methanol at room temperature. 1.12g of potassium hydroxide are added to the solution over a period of 30 minutes (min) at room temperature under stirring. After 30 min of stirring at 20-22°C, the solution is evaporated and the off white solid is dried under vacuum at 40°C to give the title salt.

NMR: ¹H (d6-DMSO) in accordance with the structure. Melting point: above 235°C

Example 2: 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde sodium salt and its manufacture

10g (40 mmol) of "biphenyl tetrazol aldehyde" are dissolved in 50ml of methanol at room temperature. 1.6g (40 mmol) of sodium hydroxide are added to the solution over a period of 30 min at room temperature and under stirring. After 30 min of stirring at 20-22°C, the solution is evaporated and the solid is dried under vacuum at 40°C. This white solid is then taken up and crystallized from isopropanol. The suspension is cooled down to 0°C and allowed to stand at this temperature for 24h. After filtration, the filter cake is washed with cold isopropanol and dried under vacuum at 40° C to give the title salt.

NMR: ¹H (d6-DMSO) in accordance with the structure. Melting point: degradation up to 165°C

Example 3: 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde sodium salt and its manufacture from sodium methylate 30 % in methanol

20g (80 mmol) of "biphenyl tetrazol aldehyde" are dissolved in 25 ml of methanol at room temperature. 14.4g of sodium methylate (80mmol) are added to the solution over a period of 30 min and at room temperature. After 10 min of stirring at 20-22°C, the solution is heated to 45°C. 160 ml of tert-butyl methylether (TBME) are added over a period of 30 min to the solution of tetrazoyl-biphenyl-aldehyde salt. The solution is allowed to cool down to room temperature.

perature. After 12 hours of stirring at 20-22° C, the suspension is diluted with 50 ml of TBME, cooled down to 0°C and allowed to stir at this temperature for 4 h. After filtration, the filter cake is washed with cold TBME and dried under vacuum at 40°C to give the title salt.

The properties of the salt correspond to those given in Example 2.

Example 4: 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde lithium salt and its manufacture

5.0g (20mmol) of "biphenyl tetrazol aldehyde" are dissolved in 25 ml of methanol at room temperature. 0.48g (20mmol) of lithium hydroxide are added to the solution over 5 min at room temperature. After 30 min of stirring at 20-22°C, the solution is evaporated and the solid is dried under vacuum at 40°C. This white solid is re-crystallized from isopropanol. The suspension is cooled down to 0 °C and allowed to stand at this temperature for 24h. After filtration, the filter cake is washed with cold isopropanol and dried under vacuum at 40° C to give the title salt.

NMR: 1H (d6-DMSO) in accordance with the structure. Melting point: higher than 235°C

Example 5: 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde sodium salt and its manufacture in methanol with sodium methylate (medium scale)

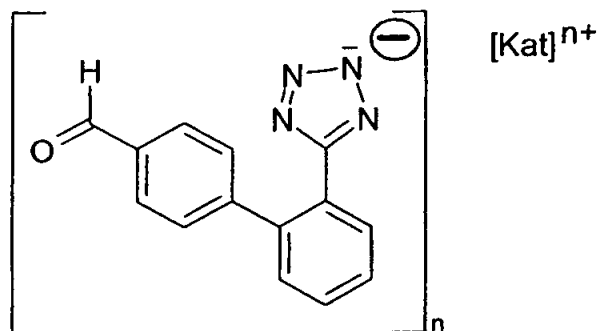
75g (300 mmol) of "biphenyl tetrazol aldehyde" are dissolved in 75ml of methanol at room temperature. 54.02g of sodium methylate 30% (300 mmol) are added to the solution under stirring over a period of 30 minutes and at room temperature. After 10 min of stirring at 20-22°C, the solution is heated to 45°C. 500ml TBME are added over 30 min to the solution of tetrazolyl-biphenyl-aldehyde salt. The solution is then allowed to cool down to room temperature. After 12 hours stirring at 20-22° C the suspension is filtered. After filtration, the filter cake is washed with cold TBME and dried under vacuum at 40°C to give 86.15g off white power.

For some of the above mentioned salts DSC measurements are performed that show the high stability of the salts of the formula IA.

AD

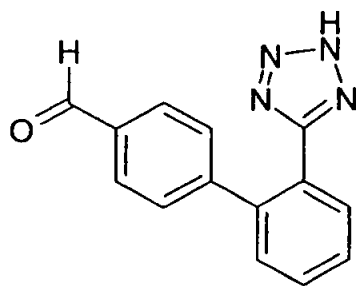
Claims:

1. A process or method for the manufacture of a salt of an aldehyde of the formula IA,



(IA)

or a tautomer thereof, wherein $[\text{Kat}]^{n+}$ is a cation and n is 1, 2, 3, 4, 5 or 6, comprising forming and isolating said salt from a solution comprising a compound of the formula I



(I)

and a cation providing material.

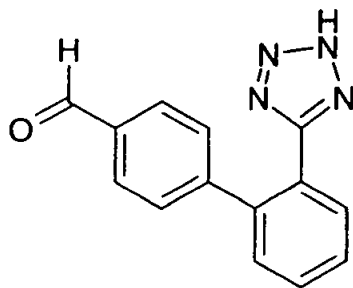
2. The process or method according to claim 1, wherein in formula IA $[\text{Kat}]^{n+}$ is a cation selected from the group consisting of at least one of alkali metal cations with $n = 1$, earth alkali metal cations with $n = 2$, aluminium cations with $n = 3$, molybdenum, tungsten, manganese, iron, cobalt, nickel, copper, zinc, and unsubstituted or substituted ammonium cations, e.g. the ammonium ion or substituted ammonium cations, especially mono-, di-, tri- or preferably tetrasubstituted ammonium cations where the substituents are preferably organic moieties bound via a carbon atom and may, for example, be selected from the group consisting of alkyl, such as $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alkyl, aryl, such as mono-, bi- or tricyclic aryl with 6 to 20 ring atoms, aryl-alkyl, wherein aryl and alkyl are preferably as just defined, cycloalkyl, such as $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ -cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, wherein cycloalkyl and alkyl are preferably as just defined, heterocyclyl wherein heterocyclyl preferably is an unsaturated, partially saturated or fully saturated mono-, bi- or tricyclic ring having 3 to 20 ring atoms and at least one, for example up to three, ring atoms are heteroatoms independently selected from nitrogen or

preferably oxygen or sulfur, and heterocyclyl-alkyl wherein heterocyclyl and alkyl are preferably as just defined, or the ammonium nitrogen may be part of a ring, e.g. as part of a heterocycle, e.g. an unsaturated, partially saturated or fully saturated mono-, bi- or tricyclic ring having 3 to 20 ring atoms wherein at least one, preferably up to three, ring atoms are heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen or sulfur, with the proviso that at least one ring nitrogen is present.

3. A process or method according to any one of claims 1 or 2, wherein the cation providing material is a salt, a metal, a metal hydride or a cation exchanger resin.

4. A process or method according to claim 3 wherein the salt is a basic salt of a metal or an unsubstituted or substituted ammonium cation, preferably with a metal or cation as described for $[Kat]^{n+}$ in formula IA in claim 2, especially an acid addition salt of a weak organic or inorganic acid, e.g. of a carbonic acid, a phosphate or especially a carbonate, or more preferably a hydroxide or alcoholate salt, where as an alcoholate salt, the anion of an aromatic, alicyclic, aromatic-aliphatic, alicyclic-aliphatic or preferably an aliphatic alcohol, each of which may preferably have up to 20, more preferably up to 7 carbon atoms, e.g. the anion of an alkyl alcohol with up to 20, preferably up to seven carbon atoms, more preferably e.g. the anion of methanol or ethanol, is preferred.

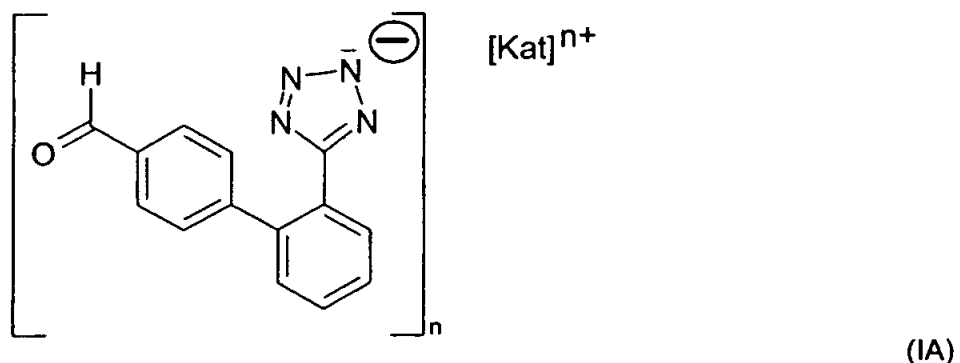
5. The process or method according to any one of claims 1 to 4 wherein forming or formation of a salt of the formula IA takes place by dissolving a compound of the formula I,



(I)

and a cation forming material, especially the cation forming material according to any one of claims 3 or 4, in one or more solvents or diluents and isolating of a salt of the formula IA follows, especially by distribution, neutralization, crystallization, re-crystallization, digestion, chromatography, evaporation, drying, filtration, washing, centrifugation or a combination of two or more of these methods.

6. A salt of the formula IA,



or a tautomer thereof, wherein $[Kat]^{n+}$ is a cation and n is 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

7. A salt of the formula IA according to claim 6 wherein $[Kat]^{n+}$ is an alkali metal cation, such as lithium, sodium, potassium, rubidium or cesium ($n = 1$), an earth alkali metal cation, such as magnesium, calcium, strontium or barium ($n = 2$), aluminium, indium or gallium; a zinc or an unsubstituted or substituted ammonium cation, especially as defined in claim 2.

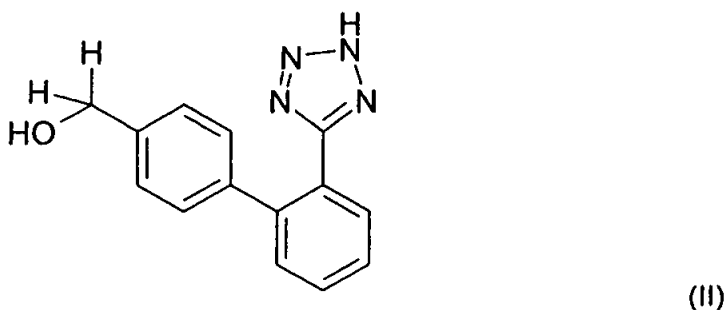
8. A salt of the formula IA according to any one of claims 6 or 7 selected from the group consisting of salts with the following names:

2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde potassium salt,

2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde sodium salt and

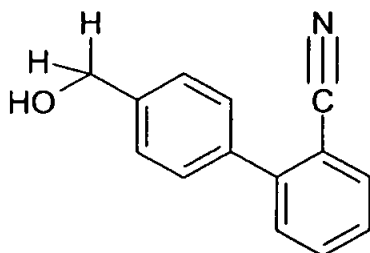
2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carboxaldehyde lithium salt.

9. A process according to any one of claims 1 to 5, further comprising manufacturing a compound of the formula I as given in claim 5 by oxidizing a hydroxymethyl compound of the formula II,



or a salt thereof to a compound of the formula I which may then, in the same reaction vessel or after isolation of the crude material, be reacted according to the present invention to a salt of the formula IA.

10. A process according to claim 9, further comprising forming a compound of the formula II as given in claim 9 by reacting a cyanide of the formula III,



(III)

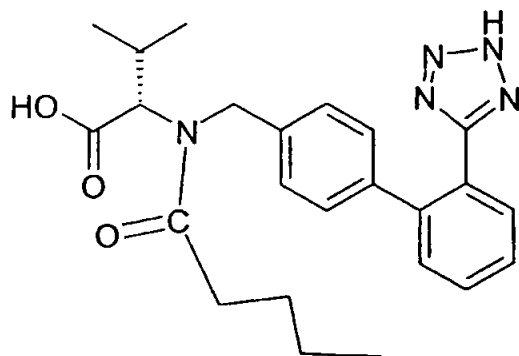
with an azide of the formula $(R_1)(R_2)-M-N_3$ wherein R_1 and R_2 represent, independently of each other, an organic residue, especially C_1 - C_8 -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl or n-octyl; C_3 - C_7 -alkenyl, such as allyl or crotyl; C_3 - C_7 -cycloalkyl, such as cyclohexyl; phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, such as benzyl or 2-phenethyl; phenyl- C_2 - C_5 -alkenyl, such as cinnamyl; C_3 - C_8 -cycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl, such as cyclopropylmethyl or cyclohexylmethyl; or phenyl- C_2 - C_5 alkenyl; and M is boron or aluminium.

11. A process or method for the manufacture of a pharmaceutical, comprising the use of a salt of the formula IA as defined in any one of claims 1 or 2 or 6 to (especially) 8.

12. The process or method according to claim 11, wherein the pharmaceutical is an angiotensin receptor blocker, preferably valsartan.

13. The process or method according to any one of claims 11 or 12, comprising the use of a salt of the formula IA obtained according to a method or process as described in any one of claims 1 to 5, more preferably obtained according to claim 9, most preferably according to claim 10.

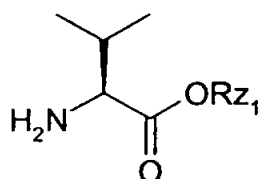
14. A process of method according to any one of claims 11 to 13, for the production of valsartane of the formula VII.



(VII)

or a salt thereof, comprising

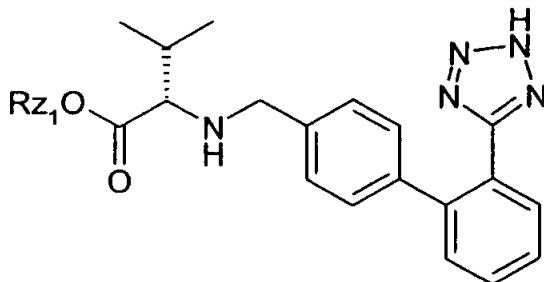
a) reacting a salt of the formula IA with a valine derivative of the formula IV,



(IV)

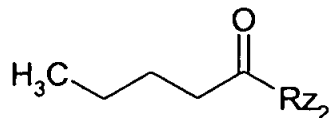
or a salt thereof, wherein R_{Z1} is hydrogen or a carboxy protecting group, under conditions of reductive amination;

b) acylating a resulting compound of the formula (V),



(V)

wherein R_{Z1} is as defined for a compound of the formula IV, or a salt thereof, with a compound of the formula VI



(VI)

wherein R_{Z2} is an activating group;

and removing any protecting group(s) present.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D257/04

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

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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.
A	US 5 371 233 A (DAUMAS ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06) column 10, line 4 - line 11; example 7	1-14
A	WO 2004/026847 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; DENNI-DISCHERT, DONATIENNE; HIRT, H) 1 April 2004 (2004-04-01) Examples	1-14
A	WO 2005/014602 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SEDELMEIER, GOTTFRIED) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application Examples	1-14



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

7 September 2006

Date of mailing of the international search report

14/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, Martin

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5371233	A	06-12-1994	CA 2086364 A1	01-07-1993
			EP 0550313 A1	07-07-1993
			JP 5271205 A	19-10-1993
WO 2004026847	A	01-04-2004	AU 2003270241 A1	08-04-2004
			BR 0314132 A	28-06-2005
			CA 2502629 A1	01-04-2004
			CN 1688556 A	26-10-2005
			EP 1546122 A1	29-06-2005
			JP 2006502178 T	19-01-2006
			MX PA05003140 A	22-06-2005
			US 2006069268 A1	30-03-2006
			ZA 200502159 A	21-09-2005
WO 2005014602	A	17-02-2005	AU 2004263265 A1	17-02-2005
			CA 2532175 A1	17-02-2005
			EP 1646636 A1	19-04-2006
			IS 8303 A	14-02-2006
			MA 27906 A1	02-05-2006
			MX PA06000561 A	30-03-2006

SALES METALICAS DE 2'-(1H-TETRAZOL-5-IL)-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXALDEHIDO

Campo de la Invención

5 La invención se refiere a un método o proceso para la fabricación de agentes reductores de la presión sanguínea, tales como valsartan, a intermediarios novedosos, así como a los pasos del proceso en esta síntesis.

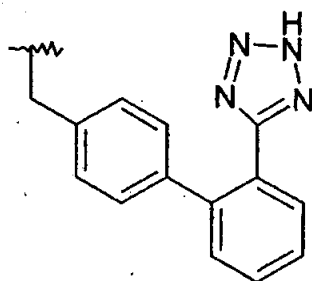
Antecedentes de la Invención

10 La enzima convertidora de angiotensina (ACE) cataliza la hidrólisis del decapeptido Angiotensina I hasta el octapeptido Angiotensina II. Éste último contribuye a un número de mecanismos fisiológicos que conducen a la elevación de la presión sanguínea. Muchos de estos mecanismos se inician
15 mediante el enlace de la Angiotensina II con el receptor de Angiotensina AT₁.

 Se conoce un número de inhibidores del enlace de la Angiotensina II con este receptor - por ejemplo valsartan, losartan, irbesartan, candesartan, cilexetil, tasosartan,
20 telmisartan, eprosartan, zolasartan, y saprisartan. Mediante el bloqueo del enlace, y por lo tanto de la activación del receptor AT₁, estos compuestos activos son capaces de reducir la presión sanguínea. Por consiguiente, estos y otros compuestos comparables son comúnmente referidos como antagonistas del
25 receptor de angiotensina II, o más recientemente como

bloqueadores del receptor de angiotensina (ARBs).

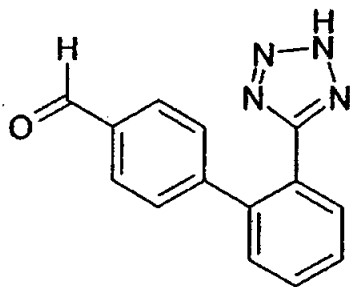
Con la excepción de telmisartan, eprosartan y saprisartan, los compuestos mencionados comparten una característica estructural común en la forma de un farmacóforo de la siguiente fórmula parcial A:



(A)

en donde la línea ondulada indica el lugar de enlace con el resto de la molécula (que también puede estar presente en una forma tautomérica, ya sea en equilibrio o totalmente, con el hidrógeno en el anillo de tetrazolilo en la posición 1 en lugar de la posición 2 de ese anillo; también es cierto lo mismo para cualquier compuesto mencionado más adelante, en donde sea posible este tauomerismo, y por consiguiente, no se mencionará de una manera específica en cualquier caso).

La Solicitud PCT Número 05/014602 A1 describe un proceso para la fabricación de intermediarios útiles en la síntesis de esta fracción común, y los compuestos farmacéuticamente activos finales, tales como los bloqueadores del receptor de angiotensina mencionados anteriormente, por ejemplo valsartan. Aquí se describe la síntesis de un aldehído de la Fórmula I:



(I)

5

10

el cual además se hace reaccionar con diferentes sustancias farmacéuticamente activas, tales como los bloqueadores del receptor de angiotensina, por ejemplo valsartan, directamente o por medio de uno o más pasos de reacción adicionales e intermediarios.

15

En una reacción descrita en la Publicación Internacional Número WO 2005/014602, se utiliza el producto crudo de la Fórmula I que se puede obtener después de la oxidación del precursor de hidroximetilo hasta el aldehído de la Fórmula I en una aminación reductiva subsecuente, por ejemplo con L-valina.

20

Cuando se produce el aldehído de la Fórmula I, y se utiliza en el siguiente paso de reacción, en el caso de la producción a escala industrial, esto comprende una cantidad significativa de agua, es decir, hasta ahora se ha considerado como conveniente utilizar este aldehído en una forma "húmeda".

25

Un problema que va a ser resuelto por la presente invención es encontrar un proceso todavía mejorado y/o intermediarios que permitan tener un proceso mejorado de fabricación de los bloqueadores del receptor de angiotensina, en especial valsartan, que sea especialmente útil para los procesos

50

de fabricación a una escala industrial.

Breve Descripción de la Invención

Ahora se ha encontrado de una manera sorprendente, que el proceso se puede conducir todavía de una manera más conveniente mediante la utilización de sales del aldehído de la Fórmula I, que permiten de una forma mucho más conveniente utilizar el aldehído en la forma seca. Esto permite tener una mejor producción a gran escala industrial, e inclusive un mejor manejo en su proceso de fabricación. El uso de sales del compuesto de la Fórmula I hace posible fabricar productos farmacéuticos que comprendan un farmacóforo de la Fórmula A mostrado anteriormente, mediante un proceso de acuerdo con la invención, el cual comprende la fabricación de un intermediario de la Fórmula I como un anión con un catión, y por lo tanto, en la forma de una sal, en especial de la Fórmula IA mostrada más adelante.

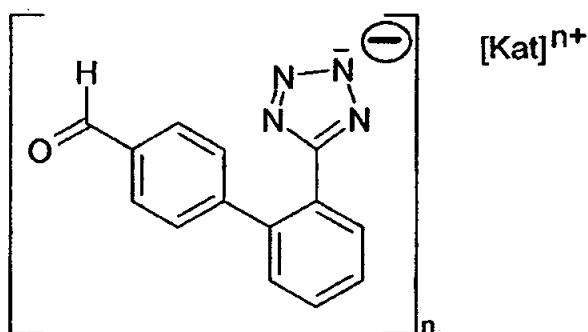
Estas sales son muy estables, se pueden secar de una manera muy conveniente, y su uso en forma seca en el siguiente paso permite tener un proceso muy bien definido, que conduce a cantidades muy bajas de impurezas, tales como materiales de partida en los intermediarios subsecuentes, y facilitando de esta manera el uso de estos intermediarios subsecuentes en la síntesis de los productos finales.

Las sales de un aldehído de la Fórmula I se pueden secar, manejar, almacenar, transportar, procesar, y/o hacer reaccionar en grandes cantidades. Permiten tener reacciones subsecuentes,

por ejemplo mediante aminación reductiva como se describe anteriormente y más adelante, un mejor rendimiento y/o calidad del producto consecutivo que se puede obtener, facilitando de esta manera un diseño de proceso económico y (debido a que se requieren menos subproductos y por lo tanto menos desperdicio y energía (por ejemplo, para el procesamiento) ecológicamente mejorado. Por consiguiente, contribuyen a tener un proceso seguro y conveniente.

Descripción Detallada de la Invención

La invención se refiere a un proceso o método para la fabricación de una sal de un aldehído de la Fórmula IA:



(IA)

o un tautómero del mismo, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6, de preferencia 1, 2, ó 3, el cual comprende formar y aislar esta sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la Fórmula I como se muestra anteriormente, y un material que proporciona el catión.

$[Kat]^{n+}$ es de preferencia un catión seleccionado a partir de cuando menos uno de los cationes de metales alcalinos, tales como litio, sodio, potasio, rubidio, o cesio ($n=1$), los cationes de

metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio, estroncio, o bario ($n=2$), los cationes de aluminio, los cationes de indio, y los cationes de galio; un catión a partir de otros metales de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como b1cationes de molibdeno, tungsteno, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc, y cationes de amonio insustituido o sustituido, por ejemplo el ion de amonio, los cationes de amonio sustituido, tales como los cationes de amonio mono-, di-, tri-, ó de preferencia tetra-sustituidos, en donde los sustituyentes son de preferencia fracciones orgánicas enlazadas por medio de un átomo de carbono, y, por ejemplo, se pueden seleccionar a partir de alquilo, tal como alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, arilo, tal como arilo mono-, bi-, ó tri-cíclico con 6 a 20 átomos del anillo, aril-alquilo, en donde arilo y alquilo de preferencia son como recién se definieron, cicloalquilo, tal como cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, en donde cicloalquilo y alquilo son de preferencia como recién se definieron, heterociclilo, en donde el heterociclilo de preferencia es un anillo mono-, bi-, ó tri-cíclico insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, y cuando menos 1, y de preferencia hasta 3 átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, o de preferencia oxígeno o azufre; heterocicilil-alquilo, en donde heterociclilo y alquilo son de preferencia como recién se definieron, o el nitrógeno de amonio puede ser parte de un anillo,

por ejemplo como parte de un heterociclo, por ejemplo un anillo mono-, bi-, ó tri-cíclico insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, en donde cuando menos 1, y de preferencia hasta 3 átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, con la condición de que cuando menos esté presente un nitrógeno del anillo.

Un material que proporciona cationes puede ser cualquier tipo de sal o una resina intercambiadora de cationes; como una sal, se prefiere una sal básica de un metal (en especial una que forme un catión $[\text{Kat}]^{n+}$ como se describe como preferido anteriormente), o un catión de amonio insustituido o sustituido (en especial como se describe para el catión $[\text{Kat}]^{n+}$ como preferido anteriormente), **b2** en especial una sal de adición de ácido de un ácido orgánico o inorgánico débil, por ejemplo un ácido carbónico, un fosfato o en especial un carbonato, o más preferiblemente un hidróxido o una sal de alcoholato. Como el anión en una sal de alcoholato, se prefiere el anión de un alcohol aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclico-alifático, o de preferencia alifático, cada uno de los cuales puede tener de preferencia hasta 20, más preferiblemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo el anión de un alcohol alquílico con hasta 20, de preferencia con hasta 7 átomos de carbono, más preferiblemente, por ejemplo, el anión de metanol o etanol. Un material que proporciona cationes también puede ser un metal

que sea capaz de reaccionar con el protón de tetrazolilo, tal como litio, sodio o potasio, o un hidruro de metal, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de calcio, o hidruro de aluminio.

Una solución que comprende un compuesto de la Fórmula I
5 como se muestra anteriormente, y un material que proporciona cationes, comprende cuando menos un solvente, más preferiblemente un solvente orgánico.

La formación de la sal de la Fórmula IA de preferencia tiene lugar mediante la disolución de un compuesto de la Fórmula
10 I y un material formador de cationes en uno o más solventes o diluyentes que los disuelvan, puede tener lugar a una temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C , de preferencia de aproximadamente -80°C a
15 aproximadamente 150°C , por ejemplo de -80°C a -60°C , a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C , o a la temperatura de reflujo, al vacío, por ejemplo para concentrar la solución mediante la remoción del solvente, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

20 Durante la disolución, en adición a una disociación del catión y el anión, un material formador de cationes puede cambiar parcial o completamente - por ejemplo, en una solución acuosa, la adición de un alcoholato de un catión puede dar como resultado la formación del alcohol y los aniones de hidroxilo. De
25 preferencia, el solvente se selecciona de tal manera que no tenga

lugar ninguna de estas reacciones.

Los solventes que se pueden seleccionar incluyen los mencionados de una manera específica (por ejemplo, en los Ejemplos), o, por ejemplo, agua, o de preferencia solventes orgánicos, por ejemplo ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo; éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano; hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como tolueno o xileno; nitrilos, tales como acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, ó cloroformo; amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano; o de preferencia alcoholes, tales como metanol, etanol, ó 1- ó 2-propanol, o mezclas de dos o más de estos solventes. Estos solventes o mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento.

La reacción y la formación de la sal puede tener lugar directamente en la solución, dando como resultado, por ejemplo, la precipitación de una sal de la Fórmula IA, y/o puede tener lugar durante el aislamiento, por ejemplo durante la evaporación o similar, o ambos (por ejemplo, durante la concentración hasta un volumen más pequeño).

El aislamiento de una sal de la Fórmula se puede llevar a

cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, y puede seguir los procedimientos y pasos acostumbrados, por ejemplo seleccionados a partir del grupo que comprende, pero no se limita a, distribución (por ejemplo, 5 extracción), neutralización, cristalización, recristalización, digestión, cromatografía, evaporación, secado, filtración, lavado, centrifugación, y similares. Se prefieren más la evaporación parcial o completa de uno o más solventes presentes, la adición de menos solventes polares a una mezcla con más solventes polares (por ejemplo, la adición de un éter, tal como dietil-éter ó 10 terbutil-metil-éter, a un alcohol, tal como metanol o etanol), y/o cristalización (con o sin la adición de cristales de siembra).

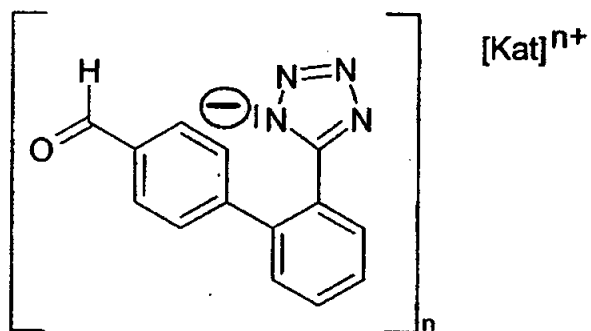
También es posible combinar dos o más pasos de aislamiento, por ejemplo con el objeto de obtener una sal más pura de la Fórmula IA. Por ejemplo, un primer paso de 15 aislamiento puede ser seguido por recristalización a partir de un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol, tal como isopropanol.

La invención también se refiere a una sal de la Fórmula IA como se da anteriormente como tal, o un tautómero de la misma.

20 La sal de un compuesto de la Fórmula I, en la Fórmula IA, está principalmente representada para exhibir su estequiometría y no pretende representar la estructura con detalle. Por consiguiente, la Fórmula IA no excluye la posibilidad de que estén presentes diferentes formas tautoméricas de un compuesto de la 25 fórmula (ya sea en equilibrio o solas), tales como una forma con

la Fórmula IA*:

5



(IA*)

Una sal de la Fórmula IA puede incluir además cantidades de traza de las impurezas acostumbradas, y en adición ciertas cantidades de un solvente (de preferencia diferente de agua) (enlazado como solvato y/o en otra forma) del compuesto libre de la Fórmula I, y/o del material proporcionador de cationes que pueda estar presente, por ejemplo hasta el 20 por ciento, de preferencia hasta el 5 por ciento. De una manera más preferible, la sal de la Fórmula IA se aísla en una forma sustancialmente pura.

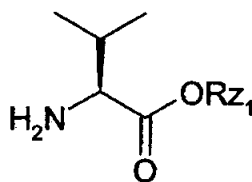
La invención también se refiere al uso de una sal de la Fórmula IA en el proceso para la fabricación de un producto farmacéutico, en especial un bloqueador del receptor de angiotensina, más especialmente valsartan, así como a un proceso o método correspondiente.

Los pasos de reacción correspondientes se pueden derivar a partir de la descripción general, o a partir de los ejemplos de la Publicación Internacional Número WO 2005/014602, que, en este aspecto, en especial con respecto a la fabricación de valsartan

(ya sea en los ejemplos o en la descripción general) se incorpora como referencia a la presente.

Por ejemplo, en la producción de valsartan, o una sal del mismo,

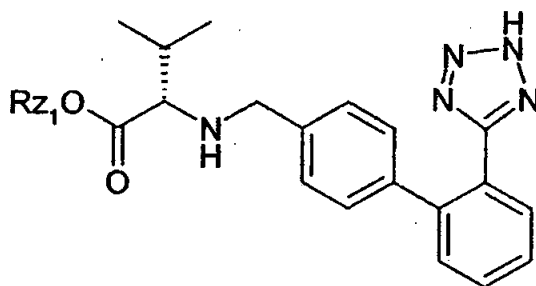
- 5 a) se puede hacer reaccionar una sal de la Fórmula IA con un derivado de valina de la Fórmula IV:



(IV)

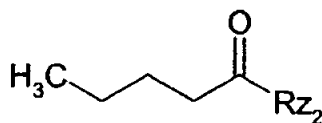
o una sal del mismo, en donde Rz_1 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo condiciones de aminación reductiva;

- b) seguido por la acilación de un compuesto resultante de la Fórmula (V):



(V)

en donde Rz_1 es como se define para un compuesto de la Fórmula IV, o una sal del mismo, con un compuesto de la Fórmula VI:



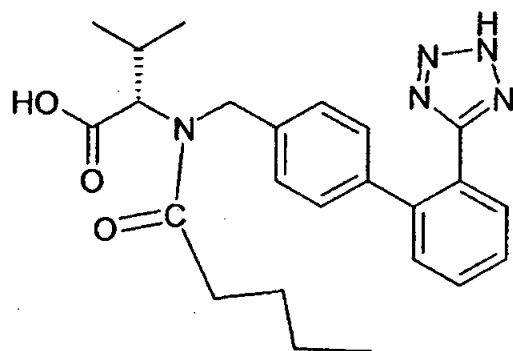
(VI)

en donde Rz_2 es un grupo activador;

y remover cualquiera de los grupos protectores presentes;

mediante lo cual se obtiene un compuesto de la Fórmula

VII:



(VII)

(valsartan = ácido (S)-3-metil-2-(pentanoil-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-amino)-butírico) y/o un tautómero del mismo, o una sal del mismo (por ejemplo, una sal de metal alcalinotérreo, tal como la sal de magnesio o calcio, ver la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2005/0101652, la cual se incorpora a la presente como referencia, en especial con respecto a la formación de sal, y las sales de valsartan);

y si se desea, convertir un compuesto libre de la Fórmula VII en una sal del mismo, o una sal en el compuesto libre o en una sal diferente del mismo.

La aminación reductiva de acuerdo con a) se lleva a cabo en la presencia de un agente reductor. Un agente reductor adecuado es, por ejemplo, un borohidruro o hidrógeno o un donador de hidrógeno, ambos en la presencia de un catalizador de hidrogenación, o un seleniuro o silano adecuado.

60

La aminación reductiva tiene lugar en dos pasos por medio de la aldimina correspondiente (Schiff Base) y su reducción subsecuente, y es posible formar primero la aldimina, aislarla, y luego reducirla hasta un compuesto de la Fórmula V, o una sal del mismo, o llevar a cabo tanto la formación de aldimina como la reducción sin aislamiento de la aldimina.

Las condiciones y los materiales adecuados, por ejemplo los agentes reductores, tales como los mencionados anteriormente, las condiciones de reacción correspondientes, tales como los solventes, y las temperaturas apropiadas, así como los grupos protectores Rz_1 adecuados, de preferencia son como se describen en la Publicación Internacional Número WO 05/014602, la cual, en este aspecto, se incorpora a la presente como referencia.

La acilación de acuerdo con b) de preferencia tiene lugar en la presencia de una base adecuada.

Las condiciones y materiales adecuados, por ejemplo las bases adecuadas, las condiciones de reacción adecuadas, tales como los solventes, y las temperaturas apropiadas, así como los grupos activadores Rz_2 adecuados, de preferencia son como se describen en la Publicación Internacional Número WO 05/014602, la cual, en especial en este aspecto, se incorpora a la presente como referencia.

La remoción de a) los grupos protectores puede tener lugar bajo condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, la

remoción puede tener lugar como se describe en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides", Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lechmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores, es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin que se presenten reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o de una manera alternativa bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática). Se pueden seleccionar diferentes grupos protectores, de tal manera que se puedan remover selectivamente en diferentes pasos, mientras que otros grupos protectores permanezcan intactos. Las alternativas correspondientes pueden ser seleccionadas fácilmente por la persona experta en la materia, a partir de las que se dan en los trabajos de referencia

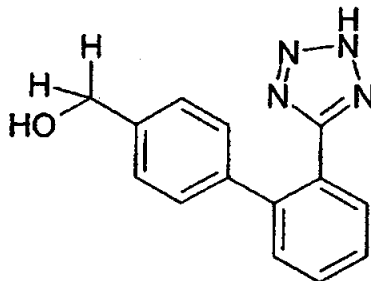
convencionales mencionados anteriormente, y la descripción o en especial como se describe en la Publicación Internacional Número WO 05/014602, la cual se incorpora a la presente, en especial con respecto a la remoción de los grupos protectores (especialmente Rz_1), por referencia.

Un grupo activador Rz_2 , por ejemplo, puede ser un grupo activador que se utilice en el campo de la química de péptidos, tal como halógeno, por ejemplo cloro, flúor o bromo, tioalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo tiometilo, tioetilo, o tioterbutilo; tiopiridilo, tal como 2-tiopiridilo; imidazolilo, tal como 1-imidazolilo; benzotiazolil-oxilo, tal como benzotiazolil-2-oxilo; benzotriazolil-oxilo, tal como benzotriazolil-1-oxilo; alcanoiloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como butiroiloxilo ó pivaloiloxilo; o 2,5-dioxo-pirrolidinil-1-oxilo; la activación también puede tener lugar *in situ* utilizando reactivos de activación acostumbrados en la presencia de un ácido libre correspondiente al compuesto de la Fórmula VI.

En una modalidad preferida, una reacción de acuerdo con la invención, ya sea que conduzca a una sal de la Fórmula IA ó bien a un producto farmacéutico, en adición comprende un paso de reacción que conduce a un compuesto de la Fórmula I, el cual entonces se puede aislar en la forma cruda y/o se puede hacer reaccionar directamente de conformidad con la invención, formando y aislando una sal de la Fórmula IA.

Por ejemplo, se puede obtener un compuesto de la Fórmula

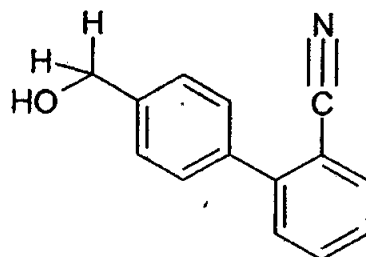
I b3 mediante la oxidación de un compuesto de hidroximetilo de la Fórmula II:



(II)

o una sal del mismo, hasta un compuesto de la Fórmula I que entonces, en el mismo recipiente de reacción o después del aislamiento del material crudo, se puede hacer reaccionar de acuerdo con la presente invención para obtener una sal de la Fórmula IA. La oxidación tiene lugar en la presencia de un agente oxidante adecuado, por ejemplo un hipoclorito de metal alcalino (tal como litio, sodio o potasio), un "TEMPO", o un análogo, o un agente oxidante seleccionado a partir del grupo que consiste en HNO_2 , HNO_3 , ó anhídridos de los mismos, y peroxidisulfatos, en solventes apropiados y a temperaturas apropiadas, por ejemplo como se describe en la Publicación Internacional Número WO 05/014602. Una sal de un compuesto de la Fórmula II puede ser una sal del anión correspondiente con un catión de metal $[\text{Kat}]^{n+}$ como se describe para una sal de la Fórmula IA. Esta sal de un compuesto de la Fórmula II también forma una modalidad de la presente invención. Se puede fabricar de una manera análoga a una sal de un compuesto de la Fórmula IA mediante métodos tales como los descritos anteriormente o más adelante.

Un compuesto de la Fórmula II se puede obtener de preferencia **b4** mediante la reacción de un cianuro de la Fórmula III:



(III)

con una azida de la fórmula $(R_1)(R_2)-M-N_3$, en donde R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un residuo orgánico, en especial alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, u octilo normal; alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, tal como alilo o crotilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclohexilo; fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilo ó 2-fenetilo; fenil-alqueno de 2 a 5 átomos de carbono, tal como cinamilo; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropil-metilo ó ciclohexil-metilo; o fenil-alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; y M es boro o aluminio. Esta cicloadición de [2+3] produce un compuesto de la Fórmula II, o una sal del mismo, la cual también se puede formar a partir del compuesto libre mediante métodos análogos a los descritos para la formación de una sal de la Fórmula IA.

Los significados preferidos para R_1 , R_2 , y M, así como las condiciones de reacción preferidas, tales como las proporciones

molares, los solventes, y las temperaturas de reacción, se pueden derivar a partir de la Publicación Internacional Número WO 05/014602, que de preferencia, en este aspecto, se incorpora a la presente como referencia.

5 De preferencia, la formación del anillo de tetrazol para obtener un compuesto de la Fórmula II, o una sal del mismo, y la oxidación hasta un compuesto de la Fórmula I, tienen lugar en secuencia en un recipiente de reacción.

Todos los pasos de reacción, con la excepción de aquéllos
10 para la fabricación de una sal de la Fórmula IA, así como las condiciones de reacción preferidas para estos pasos de reacción, también se pueden derivar a partir de la descripción general o de los ejemplos de la Publicación Internacional Número WO 2005/014602, que de preferencia, en este aspecto, se incorpora a
15 la presente como referencia.

Cuando se utiliza el término "inferior" para la descripción de las fracciones, por ejemplo "alquilo inferior", pretende significar que la fracción correspondiente de preferencia tiene hasta 7, más preferiblemente hasta 4 átomos de carbono. Alquilo,
20 tal como alquilo inferior, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, puede ser lineal o ramificado una o más veces.

La invención se refiere de preferencia a las modalidades definidas por las reivindicaciones adjuntas más adelante, las
25 cuales, por consiguiente, se incorporan a la presente descripción

como referencia. En las reivindicaciones, las expresiones o pasos de reacción más generales pueden ser reemplazados, individualmente, en grupos de dos o más, o todos en cada reivindicación, por las expresiones o pasos de reacción más
5 específicos (por ejemplo, preferidos) descritos en la descripción o en las sub-reivindicaciones, produciendo de esta manera la modalidad más preferida de las modalidades respectivas de la invención.

Los siguientes Ejemplos, aunque por sí mismos también
10 proporcionan modalidades preferidas de las sales y los métodos o procesos de fabricación de acuerdo con la invención, sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: Sal potásica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-
15 **bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación**

2.50 gramos de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído ("bifenil-tetrazol-aldehído", posteriormente en la presente), se disuelven en 25 mililitros de metanol a temperatura ambiente. Se agregan 1.12 gramos de hidróxido de potasio a la
20 solución durante un período de 30 minutos (min) a temperatura ambiente con agitación. Después de 30 minutos de agitación a 20-22°C, la solución se evapora, y el sólido grisáceo se seca al vacío a 40°C, para dar la sal del título.

RMN: ¹H (d₆-DMSO) de acuerdo con la estructura. Punto de
25 fusión: mayor de 235°C.

Ejemplo 2: Sal sódica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación

10 gramos (40 milimoles) de "bifenil-tetrazol-aldehído" se disuelven en 50 mililitros de metanol a temperatura ambiente. Se
5 agregan 1.6 gramos (40 milimoles) de hidróxido de sodio a la solución durante un período de 30 minutos a temperatura ambiente y con agitación. Después de 30 minutos de agitación a 20-22°C, la solución se evapora, y el sólido se seca al vacío a 40°C. Este sólido blanco se recupera entonces y se cristaliza a
10 partir de isopropanol. La suspensión se enfría a 0°C, y se deja reposar a esta temperatura durante 24 horas. Después de la filtración, se lava la torta del filtro con isopropanol frío, y se seca al vacío a 40°C para dar la sal del título.

RMN: ^1H (d_6 -DMSO) de acuerdo con la estructura. Punto de
15 fusión: degradación hasta 165°C.

Ejemplo 3: Sal sódica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación a partir de metilato de sodio al 30 por ciento en metanol.

20 20 gramos (80 milimoles) de "bifenil-tetrazol-aldehído" se disuelven en 25 mililitros de metanol a temperatura ambiente. Se agregan 14.4 gramos de metilato de sodio (80 milimoles) a la solución durante un período de 30 minutos y a temperatura ambiente. Después de 10 minutos de agitación a 20-22°C, la
25 solución se calienta a 45°C. Se agregan 160 mililitros de terbutil-

metil-éter (TBME) durante un período de 30 minutos a la solución de la sal de tetrazolil-bifenil-aldehído. La solución se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de 12 horas de agitación a 20-22°C, la suspensión se diluye con 50 mililitros de terbutil-metil-éter, se enfría a 0°C, y se deja agitándose a esta temperatura durante 4 horas. Después de la filtración, se lava la torta del filtro con terbutil-metil-éter frío, y se seca al vacío a 40°C, para dar la sal del título.

Las propiedades de la sal corresponden a las que se dan en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4: Sal de litio del 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación

5.0 gramos (20 milimoles) de "bifenil-tetrazol-aldehído" se disuelven en 25 mililitros de metanol a temperatura ambiente. Se agregan 0.48 gramos (20 milimoles) de hidróxido de litio a la solución durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación a 20-22°C, la solución se evapora, y el sólido se seca al vacío a 40°C. Este sólido blanco se recrystaliza a partir de isopropanol. La suspensión se enfría a 0°C, y se deja reposar a esta temperatura durante 24 horas. Después de la filtración, se lava la torta del filtro con isopropanol frío, y se seca al vacío a 40°C, para dar la sal del título.

RMN: ^1H (d_6 -DMSO) de acuerdo con la estructura. Punto de fusión: mayor de 235°C.

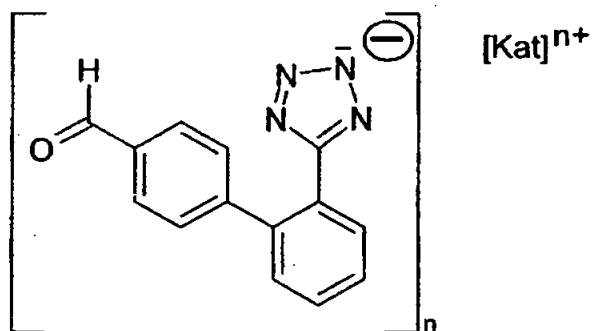
Ejemplo 5: Sal sódica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído y su fabricación en metanol con metilato de sodio (escala mediana).

75 gramos (300 milimoles) del "bifenil-tetrazol-aldehído" se
5 disuelven en 75 mililitros de metanol a temperatura ambiente. Se
agregan 54.02 gramos de metilato de sodio al 30 por ciento (300
milimoles) a la solución con agitación durante un período de 30
minutos y a temperatura ambiente. Después de 10 minutos de
agitación a 20-22°C, la solución se calienta a 45°C. Se agregan
10 500 mililitros de terbutil-metil-éter durante 30 minutos a la
solución de la sal de tetrazolil-bifenil-aldehído. Luego la solución
se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de 12 horas de
agitación a 20-22°C, la suspensión se filtra. Después de la
filtración, se lava la torta del filtro con terbutil-metil-éter frío, y se
15 seca al vacío a 40°C, para dar 86.15 gramos de un polvo
grisáceo.

Para algunas de las sales anteriormente mencionadas, se
llevan a cabo mediciones de calorimetría de exploración
diferencial (DSC), que muestran la alta estabilidad de las sales
20 de la Fórmula IA.

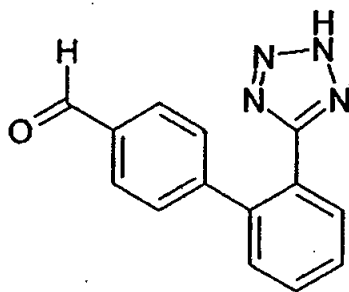
REIVINDICACIONES

1. Un proceso o método para la fabricación de una sal de un aldehído de la Fórmula IA:



(IA)

o un tautómero del mismo, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6, el cual comprende formar y aislar esta sal a partir de una solución que comprende un compuesto de la Fórmula I:



(I)

y un material que proporciona cationes.

2. El proceso o método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la Fórmula IA, $[Kat]^{n+}$ es un catión seleccionado a partir del grupo que consiste en cuando menos uno de cationes de metales alcalinos con $n=1$, cationes de metales alcalinotérreos

71

con $n=2$, cationes de aluminio con $n=3$, cationes de molibdeno, tungsteno, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc, y cationes de amonio insustituido o sustituido, por ejemplo el ion de amonio, los cationes de amonio sustituido, ten especial los

5 cationes de amonio mono-, di-, tri-, ó de preferencia tetra-sustituidos, en donde los sustituyentes son de preferencia fracciones orgánicas enlazadas por medio de un átomo de carbono, y, por ejemplo, se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en alquilo, tal como alquilo de 1 a 20 átomos de

10 carbono, arilo, tal como arilo mono-, bi-, ó tri-cíclico con 6 a 20 átomos del anillo, aril-alquilo, en donde arilo y alquilo de preferencia son como recién se definieron, cicloalquilo, tal como cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, en donde cicloalquilo y alquilo son de preferencia como recién se

15 definieron, heterociclilo, en donde el heterociclilo de preferencia es un anillo mono-, bi-, ó tri-cíclico insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, y cuando menos 1, por ejemplo hasta 3 átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a

20 partir de nitrógeno, o de preferencia oxígeno o azufre, y heterociclil-alquilo, en donde heterociclilo y alquilo son de preferencia como recién se definieron, o el nitrógeno de amonio puede ser parte de un anillo, por ejemplo como parte de un heterociclo, por ejemplo un anillo mono-, bi-, ó tri-cíclico

25 insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado que

72

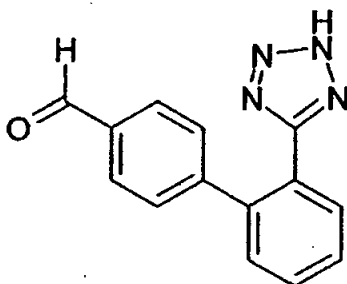
5 tiene de 3 a 20 átomos del anillo, en donde cuando menos 1, y de preferencia hasta 3 átomos del anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, o azufre, con la condición de que cuando menos esté presente un nitrógeno del anillo.

3. Un proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el material que proporciona cationes es una sal, un metal, un hidruro de metal, o una resina intercambiadora de cationes.

10 4. Un proceso o método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la sal es una sal básica de un metal o un catión de amonio insustituido o sustituido, de preferencia con un metal o catión como se describe para $[Kat]^{n+}$ en la Fórmula IA de la reivindicación 2, en especial una sal de adición de ácido de un
15 ácido orgánico o inorgánico débil, por ejemplo un ácido carbónico, un fosfato o en especial un carbonato, o más preferiblemente un hidróxido o una sal de alcoholato, en donde, como una sal de alcoholato, se prefiere el anión de un alcohol aromático, alicíclico, aromático-alifático, alicíclico-alifático, o de
20 preferencia alifático, cada uno de los cuales puede tener de preferencia hasta 20, más preferiblemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo el anión de un alcohol alquílico con hasta 20, de preferencia con hasta 7 átomos de carbono, más preferiblemente, por ejemplo, el anión de metanol o etanol.

25 5. El proceso o método de acuerdo con cualquiera de las

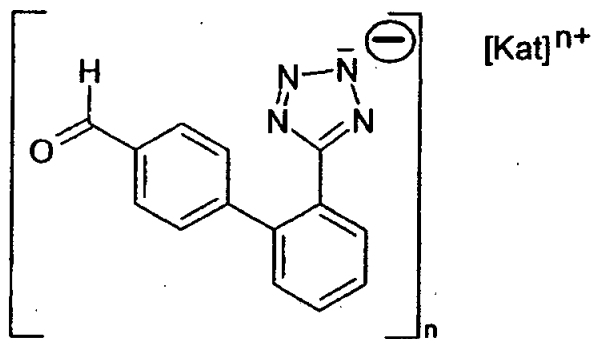
reivindicaciones 1 a 4, en donde la formación de una sal de la
 Fórmula IA tiene lugar mediante la disolución de un compuesto de
 la Fórmula I:



(I)

y un material formador de cationes, en especial el material
 formador de cationes de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 3 ó 4, en uno o más solventes o diluyentes, y el
 aislamiento de una sal de la Fórmula IA, seguido en especial por
 distribución, neutralización, cristalización, recristalización,
 digestión, cromatografía, evaporación, secado, filtración, lavado,
 centrifugación, o una combinación de dos o más de estos
 métodos.

6. Una sal de la Fórmula IA:



(IA)

o un tautómero de la misma, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión, y n es
 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

A

7. Una sal de la Fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 6, en donde $[Kat]^{n+}$ es un catión de metal alcalino, tal como litio, sodio, potasio, rubidio o cesio ($n=1$), un catión de metal alcalinotérreo, tal como magnesio, calcio, estroncio o bario ($n=2$), aluminio, indio, o galio; un catión de zinc o un catión de amonio insustituido o sustituido, en especial como se define en la reivindicación 2.

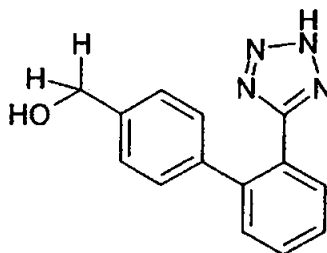
8. Una sal de la Fórmula IA, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, seleccionada a partir del grupo que consiste en las sales con los siguientes nombres:

sal potásica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído,

sal sódica de 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído, y

sal de litio del 2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende además fabricar un compuesto de la Fórmula I como se da en la reivindicación 5, mediante la oxidación de un compuesto de hidroximetilo de la Fórmula II:

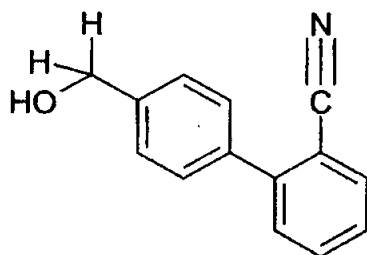


(II)

75

o una sal del mismo, hasta un compuesto de la Fórmula I que entonces, en el mismo recipiente de reacción o después del aislamiento del material crudo, se puede hacer reaccionar de acuerdo con la presente invención para obtener una sal de la Fórmula IA.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, el cual comprende además formar un compuesto de la Fórmula II como se da en la reivindicación 9, mediante la reacción de un cianuro de la Fórmula III:



(III)

con una azida de la fórmula $(R_1)(R_2)-M-N_3$, en donde R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un residuo orgánico, en especial alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, u octilo normal; alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como alilo o crotilo; cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclohexilo; fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilo ó 2-fenetilo; fenil-alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, tal como cinamilo; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropil-metilo ó ciclohexil-metilo; o fenil-alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono; y M es boro o aluminio.

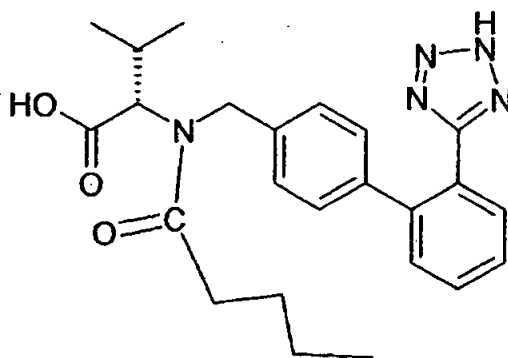
76

11. Un proceso o método para la fabricación de un producto farmacéutico, el cual comprende el uso de una sal de la Fórmula IA como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 ó 6 a (en especial) 8.

12. El proceso o método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el producto farmacéutico es un bloqueador del receptor de angiotensina, de preferencia valsartan.

13. El proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, el cual comprende el uso de una sal de la Fórmula IA obtenida de acuerdo con un método o proceso como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, más preferiblemente obtenida de acuerdo con la reivindicación 9, y de una manera muy preferible de acuerdo con la reivindicación 10.

14. Un proceso o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para la producción del valsartan de la Fórmula VII:

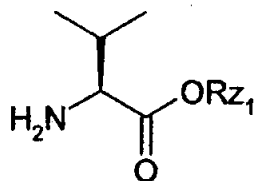


(VII)

o una sal del mismo, el cual comprende:

a) hacer reaccionar una sal de la Fórmula IA con un derivado de valina de la Fórmula IV:

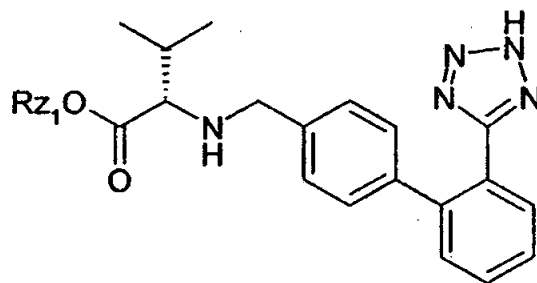
77



(IV)

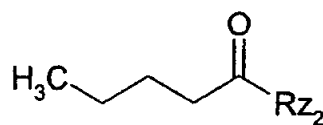
5 o una sal del mismo, en donde Rz_1 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, bajo condiciones de aminación reductiva;

b) acilar un compuesto resultante de la Fórmula (V):



(V)

10 en donde Rz_1 es como se define para un compuesto de la Fórmula IV, o una sal del mismo, con un compuesto de la Fórmula VI:



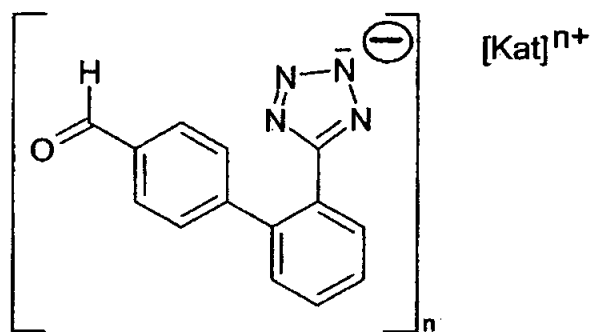
(VI)

20 en donde Rz_2 es un grupo activador;
y remover cualquiera de los grupos protectores presentes.

78

RESUMEN

La invención se refiere a un método o proceso para la fabricación de agentes reductores de la presión sanguínea, tales como valsartan, a intermediarios novedosos, así como a los pasos del proceso en esta síntesis. El método o proceso conduce, por medio del intermediario novedoso, a las sales de la Fórmula IA:



(IA)

o un tautómero de las mismas, en donde $[\text{Kat}]^{n+}$ es un catión, y n es 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

PCT

79

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/006730

International filing date (day/month/year)
10.07.2006

Priority date (day/month/year)
11.07.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D257/04

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, Martin

Telephone No. +31 70 340-3024



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/006730

20

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/006730

81

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

- D1: US-A-5 371 233 (DAUMAS ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06)
D2: WO 2004/026847 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; DENNI-
DISCHERT, DONATIENNE; HIRT, H) 1 April 2004 (2004-04-01)
D3: WO 2005/014602 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SEDELMEIER,
GOTTFRIED) 17 February 2005 (2005-02-17) cited in the application

The present application relates to a process for the preparation of a compound (IA) (claims 1-5,9-10), the compounds (IA) themselves (claims 6-8), and a process for the preparation of a pharmaceutical involving the use of (IA) (claims 11-14).

The compounds (IA) are salts of a substituted tetrazolate; the neutral form of the latter, the compound 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde, and derivatives thereof, wherein the 1-position of the tetrazole is protected is mentioned first in the examples of D1. This document also refers to the suitability of these compounds as intermediates in the preparation of certain pharmaceuticals (cf. D1, col. 10, lines 4-11).

The use of the neutral compound as well as 1-protected derivatives thereof as intermediates especially for the synthesis of valsartane and other angiotensin receptor blockers is specifically disclosed in D2-D3 (examples).

None of these documents discloses a salt (IA).

The subject-matter of claims 1-14 according to the present case is therefore novel in the sense of Article 33(2) PCT.

As closest prior art can be regarded D2 or D3.

The problem underlying the present application was to provide an alternative process for the preparation of pharmaceutically active compounds comprising a moiety (A) as displayed on p. 1 of the description as pharmacophore.

In the examples of D2 and D3 either the neutral form or, alternatively, certain protected derivatives of 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde, i.e. such compounds wherein the hydrogen of the tetrazole moiety is replaced by an organic rest are used as intermediates in the synthesis of certain pharmaceuticals.

A skilled man being aware of D2 and/or D3 has no incentive to convert, via abstraction of the hydrogen in the 1-position of the tetrazole moiety with a strong base, the neutral intermediate 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde into an anion.

The use of the above mentioned protected molecules, i.e. derivatives of 2'-(1H-Tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-carbaldehyde in which this hydrogen is replaced by an organic rest actually teaches away from considering a modification that would lead to the compounds (IA).

It must therefore be concluded that the problem underlying the present case has been solved in a non-obvious manner.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can therefore be acknowledged for the subject-matter of claims 1-14.

Further objections:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002341- -00000-0000

Fecha: 2008-01-11 16:20:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica 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

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 11 ENE. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 85

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 2341
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/006730
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5514
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 FEB. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall