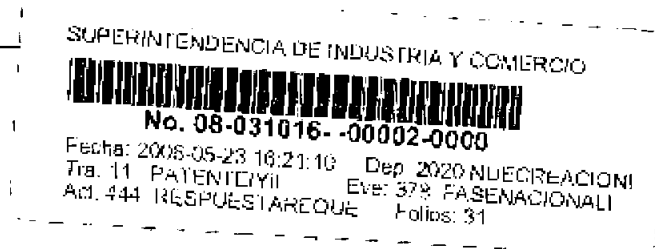


Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____



Ref.: Expediente N°. 08-031.016

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SINTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA
QUE INVOLUCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICION"

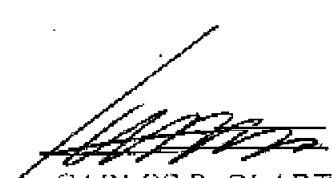
Solicitante: NOVARTIS AG

RESPUESTA AL OFICIO N° 5485 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 129, DE FECHA 25 DE ABRIL DE 2008,
(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto emanado de ese Despacho dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

I. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito aclarar al Despacho que la presente solicitud corresponde a una solicitud de patente Capítulo II en virtud del Tratado PCT y no Capítulo I, como inicialmente se presentó. Para tal efecto, adjunto copia del Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad, junto con la traducción de sus anexos.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. N°. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: IPER y traducción

27. Dez. 2007

PCT

To:

Dietel, Anja
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Corporate Intellectual Property

1/1/08 27. Dez. 2007

V/E M/D Inv RP IE CA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

20.12.2007

Applicant's or agent's file reference
34529-WO-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/009323

International filing date (day/month/year)
26.09.2006

Priority date (day/month/year)
28.09.2005

Applicant
NOVARTIS AG et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Cardenas, Claudette

Tel. +31 70 340-3370



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 34529-WO-PCT		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2006/009323		International filing date (day/month/year) 26.09.2006	Priority date (day/month/year) 28.09.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D207/16				
Applicant NOVARTIS AG et al				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>10</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ 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 Article 35(2) 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				
Date of submission of the demand 2007-03-30		Date of completion of this report 20.12.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer MATES VALDIVIELSO, J Telephone No. +31 70 340-9522		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/009323

252

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-61 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

253
International application No.
PCT/EP2006/009323

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	:
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	:
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	:

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: MEALY N E ET AL: "ALISKIREN FUMARATE ANTIHYPERTENSIVE"
DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 26, no. 12, 2001, pages
1139-1148, XP009017211 ISSN: 0377-8282

1. Novelty

The subject-matter of claims 1-28 is novel in the sense of Article 33(2) PCT, because the processes for the synthesis of renin inhibitors involving a cycloaddition reaction are not known in the prior art. The intermediate compounds and intermediate steps claimed are therefore also novel.

2. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of independent claims 24, 27 and 28, and shows various processes for the synthesis of Aliskiren Fumarate (schemes 1-7).

The processes of claims 24, 27 and 28 differ therefrom in that they comprise a cycloaddition reaction between an imine and an acrylate, by which a pyrrolidine ring is formed.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an alternative process for the synthesis of a compound of the formula XXIII.

The solution to this problem proposed in claims 24, 27 and 28 of the present application is neither suggested or indicated in the prior art and therefore is considered

955

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/009323

as involving an inventive step (Article 33(3) PCT). The same applies to the rest of claims 1-28 which refer to intermediates and steps for the same synthetic approach.

X

Re Item VIII

Certain observations on the international application

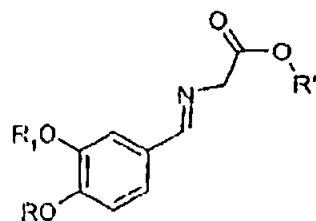
Although claims 24, 27 and 28 have been drafted as separate independent claims, they appear to refer to interrelated subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

International Patent Application No.: PCT/EP06/009323
Amendments under Art. 19 PCT

16

New Claims:

1. A process for the manufacture of a compound of the formula III,



(III)

wherein

R is alkyl;

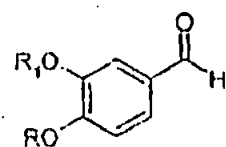
R₁ is alkoxyalkyl; and

R' is hydrogen, alkyl or aralkyl;

or a salt thereof;

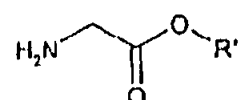
said manufacture comprising (preferably consisting of)

reacting a compound of the formula I,



(I)

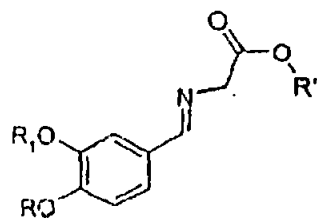
wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III, with a glycine compound of formula II



(II)

wherein R' is as defined for a compound of the formula III, in order to give the imine functionality.

2. A compound of the formula III



(III)

wherein

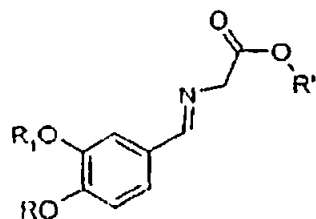
R is alkyl;

R₁ is alkoxyalkyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C₁-C₇-alkyl C₁-C₃-alkyl phenyl, more preferably C₁-C₄-alkyl or benzyl, especially ethyl;
or a salt thereof.

3. A compound of claim 2 with the name [[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid ethyl ester, or a salt thereof.

4. Use of a compound of the formula III



(III)

wherein

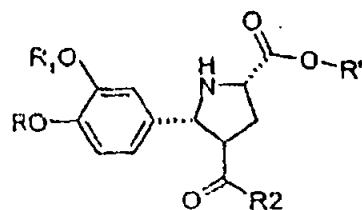
R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, especially methyl;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C₁-C₇-alkyl C₁-C₃-alkyl phenyl, more preferably C₁-C₄-alkyl or benzyl, especially ethyl;

or a salt thereof, for the preparation of renin inhibitors.

5. A process for the manufacture of a compound of formula IV

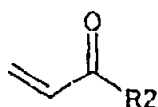


(IV)

wherein R, R₁ and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3 herein

R₂ is alkyl, or a salt thereof, said manufacture comprising

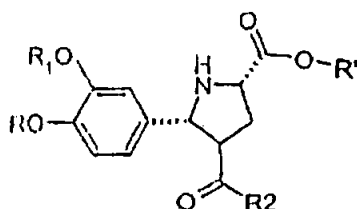
subjecting a compound of the formula III as defined in claim 2 or 3, to a cycloaddition reaction with an α,β-unsaturated carbonyl species of formula (V)



(V)

wherein R₂ is as defined for a compound of the formula IV above.

6. A compound of formula IV



(IV)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, especially methyl;

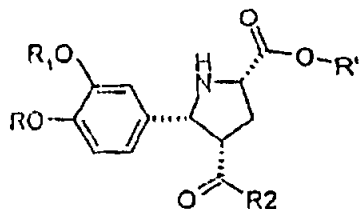
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R₂ is alkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, more preferably C₁-C₃-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C₁-C₇-alkyl C₁-C₃-alkyl phenyl, more preferably C₁-C₄-alkyl or benzyl, especially ethyl;

or a salt thereof.

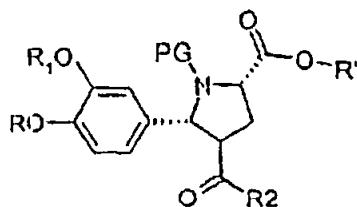
7. A compound of claim 6 having a structure of formula VIA



(IVA)

8. A compound of claim 6 with the name (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester, or a salt thereof.

9. A process for the manufacture of a compound of formula VI

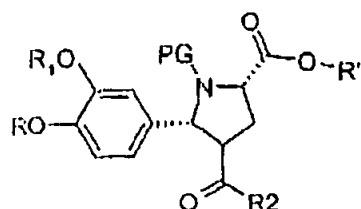


~~XX~~

(VI)

wherein R, R₁ and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R₂ is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, or a salt thereof, said manufacture comprising introducing an amino protecting group on the pyrrolidine nitrogen of a compound of formula IV as defined in any of claims 6 to 8.

10. A compound of formula VI



(VI)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, especially methyl;

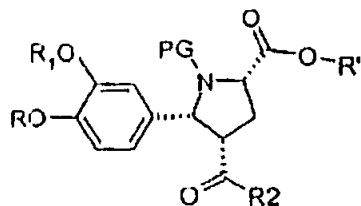
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R₂ is alkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, more preferably C₁-C₃-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C₁-C₇-alkyl C₁-C₃-alkyl phenyl, more preferably C₁-C₄-alkyl or benzyl, especially ethyl;

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, or a salt thereof.

11. A compound of claim 10 having a structure of formula VIA

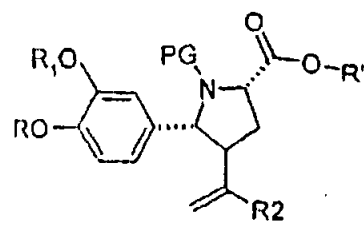


(VIA)

12. A compound of claim 9 with the name (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

13. A process for the manufacture of a compound of formula VII

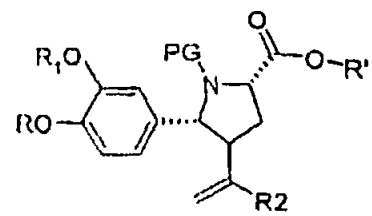
Handwritten signature



(VII)

wherein R, R₁ and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R₂ is as defined for a compound of the formula IV in claim 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12, or a salt thereof, said manufacture comprising conversion of the carbonyl of a compound of the formula VI as defined in claims 10 to 12 to an olefin.

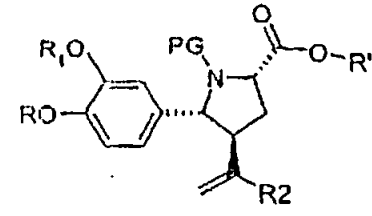
14. A compound of formula VII



(VII)

wherein
 R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, especially methyl;
 R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;
 R₂ is alkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, more preferably C₁-C₃-alkyl, especially methyl;
 R' is alkyl or aralkyl, preferably C₁-C₇-alkyl C₁-C₃-alkyl phenyl, more preferably C₁-C₄-alkyl or benzyl, especially ethyl;
 PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl,
 or a salt thereof.

15. A compound of claim 14 having a structure of formula VIIA

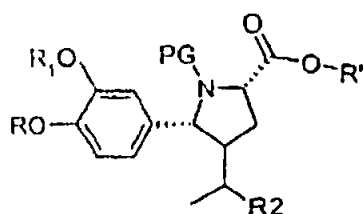


(VIIA)

16. A compound of claim 13 with the name (2S,4R,5R)-4-Isopropenyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

261
X/15

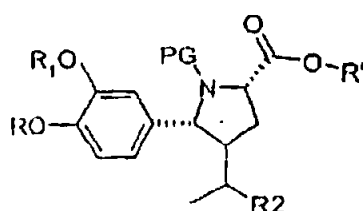
17. A process for the manufacture of a compound of formula VIII



(VIII)

wherein R, R₁ and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R₂ is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is PG is as defined in claims 9 to 12, or a salt thereof, said manufacture comprising hydrogenation of the olefin of a compound of the formula VII as defined in claims 14 to 16.

18. A compound of formula VIII



(VIII)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, especially methyl;

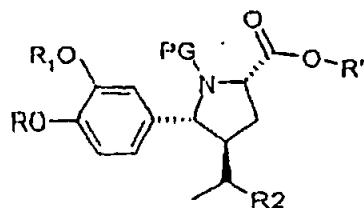
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R₂ is alkyl, preferably C₁-C₇-alkyl, more preferably C₁-C₃-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C₁-C₇-alkyl C₁-C₃-alkyl phenyl, more preferably C₁-C₄-alkyl or benzyl, especially ethyl;

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, or a salt thereof.

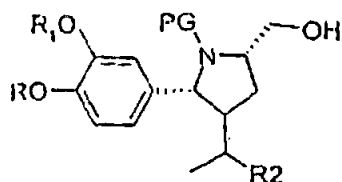
19. A compound of claim 18 having a structure of formula VIA



(VIA)

20. A compound of claim 18 with the name (2S,4S,5R)-4-Isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

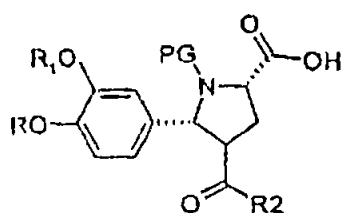
21. A process for the manufacture of a compound of formula IX



(IX)

wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R₂ is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12 or a salt thereof, said manufacture comprising reduction of the ester moiety of a compound of the formula VIII as defined in claims 18 to 20 to an alcohol.

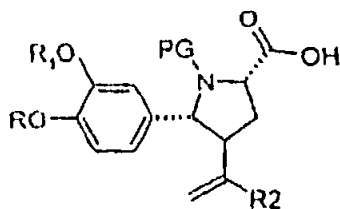
22. A process for the manufacture of a compound of formula XII



(XII)

wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R₂ is as defined for a compound of the formula IV in claim 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12, said manufacture comprising hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VI as defined in claims 10 to 12 to an acid.

23. A process for the manufacture of a compound of formula XIII



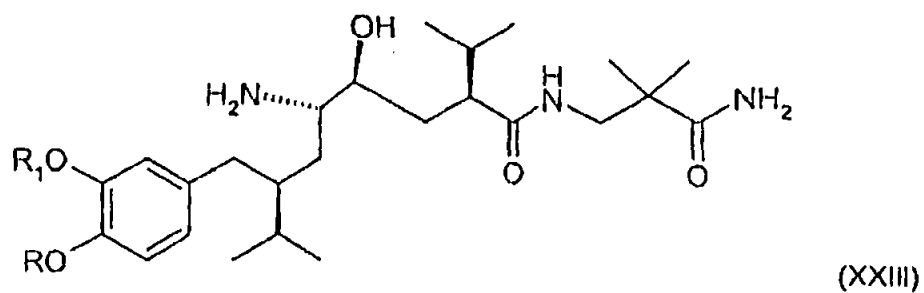
(XIII)

wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R₂ is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12

15

12, said manufacture comprising hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VII as defined in claims 14 to 16 to an acid.

24. A process for the manufacture of a compound of the formula XXIII,



wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 9, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 13, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VIII according to claim 17, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula IX according to claim 21, or a salt thereof.

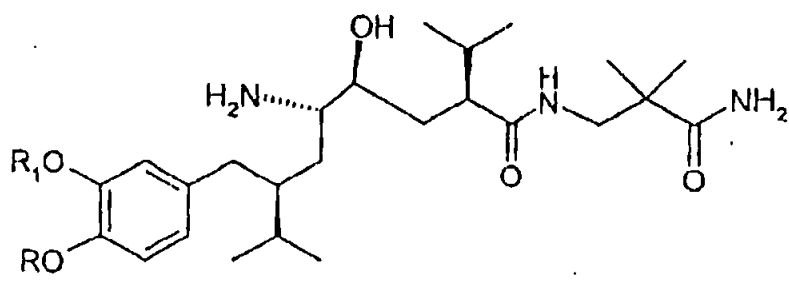
25. A process according to claim 24 comprising the steps of

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof, and/or
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof.

26. A process according to claim 24 comprising the steps of

- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, and/or
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 13, or a salt thereof.

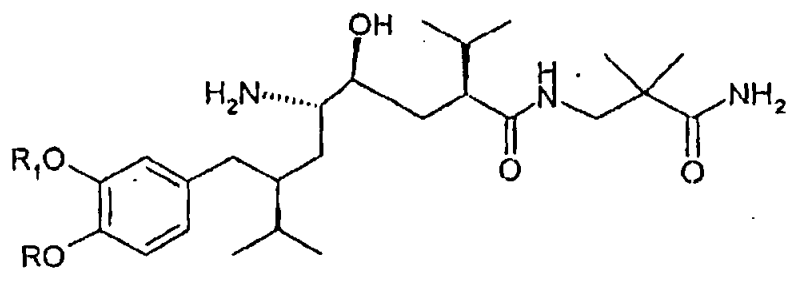
27. A process for the manufacture or a compound of the formula XXIII,



wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 9, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula XII according to claim 22, or a salt thereof.

28. A process for the manufacture or a compound of the formula XXIII,



wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

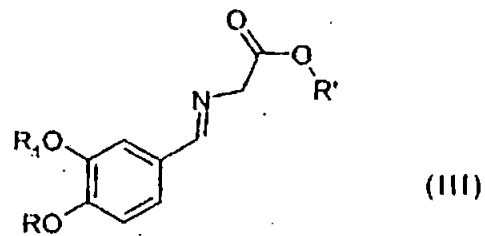
- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 9, or a salt thereof,

✓

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la
Fórmula III:

5



en donde:

R es alquilo;

10

R₁ es alcoxi-alquilo; y

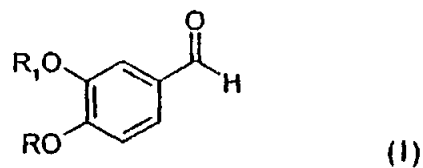
R' es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

o una sal del mismo;

comprendiendo esta fabricación (de preferencia
consistiendo en):

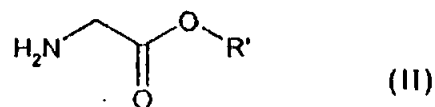
15

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I:



20

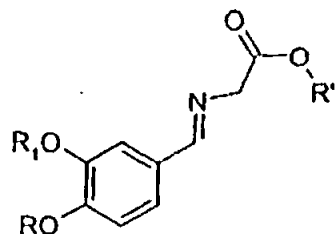
en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto
de la Fórmula III, con un compuesto de glicina de la Fórmula II:



en donde R' es como se define para un compuesto de la
Fórmula III, con el objeto de dar la funcionalidad de imina.

25

2. Un compuesto de la Fórmula III:



(III)

5 en donde:

R es alquilo;

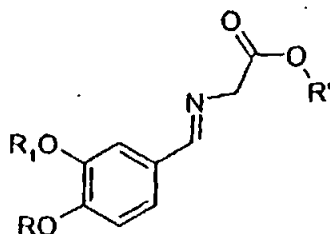
R₁ es alcoxi-alquilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, con el nombre de etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, o una sal del mismo.

4. El uso de un compuesto de la Fórmula III:



(III)

en donde:

R es hidrógeno, alquilo o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

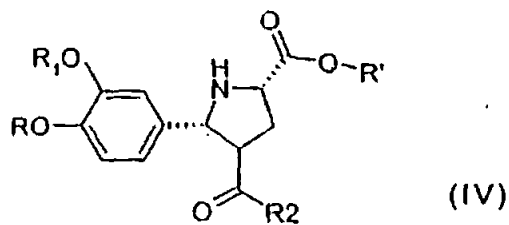
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxi-alquilo, de preferencia alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo, para la preparación de inhibidores de renina.

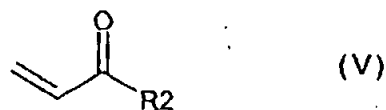
5. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV:



en donde R, R₁, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3 de la presente,

15 R₂ es alquilo o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación:

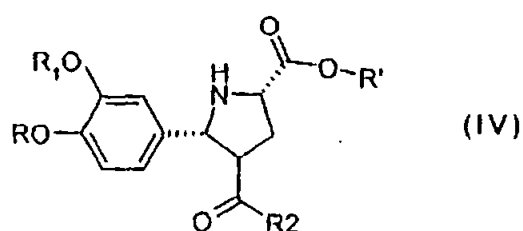
someter a un compuesto de la Fórmula III, como se define en la reivindicación 2 ó 3, a una reacción de cicloadición con una especie de carbonilo α,β-insaturado de la Fórmula (V):



en donde R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior.

25 6. Un compuesto de la Fórmula IV:

X



5 en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

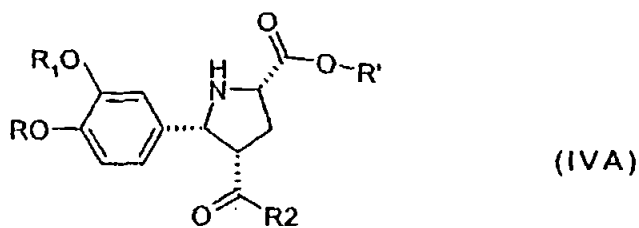
R₁ es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial
10 3-metoxi-propilo;

R₂ es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más
15 preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, el cual tiene una
20 estructura de la Fórmula VIA:

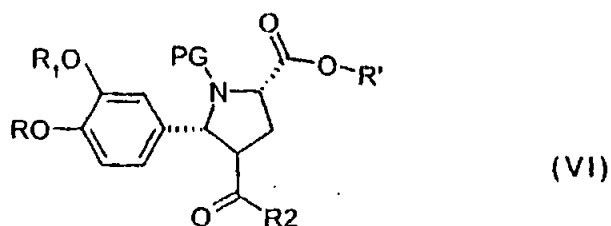


25 8. Un compuesto de la reivindicación 6, con el nombre de

etil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, o una sal del mismo.

9. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI:

5

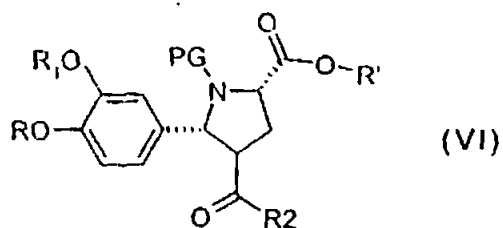


en donde R, R₁, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación introducir un grupo protector de amino sobre el nitrógeno de pirrolidina de un compuesto de la Fórmula IV como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

15

10. Un compuesto de la Fórmula VI:

20



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

25

R_1 es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

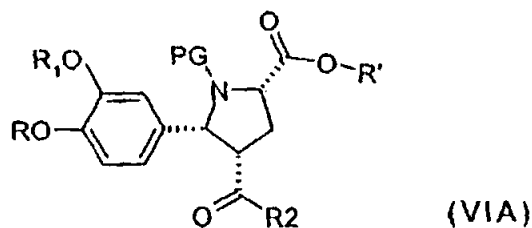
R_2 es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcóxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

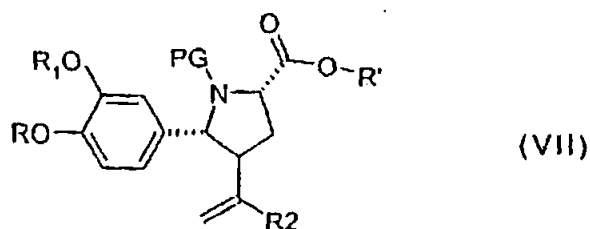
o una sal del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 10, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIA:



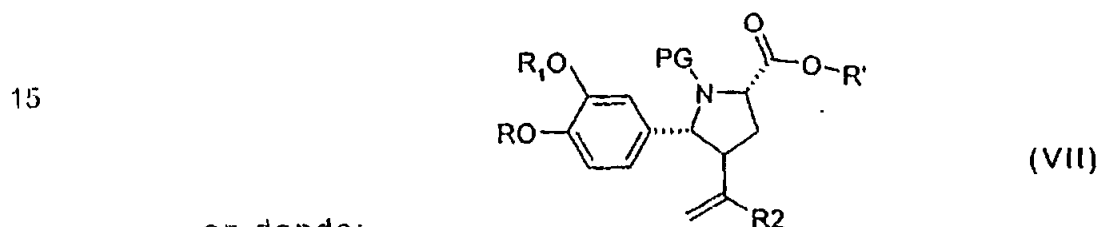
12. Un compuesto de la reivindicación 9, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

13. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII:

272


5 en donde R, R₁, y R' son como se definen para un
compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R₂ es
como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las
reivindicaciones 5 a 8, y PG es como se define en las
reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo esta
10 fabricación la conversión del carbonilo de un compuesto de la
Fórmula VI como se define en las reivindicaciones 10 a 12, hasta una
olefina.

14. Un compuesto de la Fórmula VII:



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia
alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

20 R₁ es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7
átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial
3-metoxi-propilo;

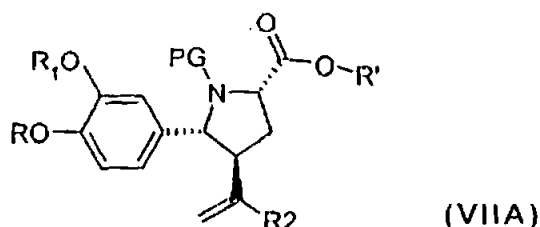
25 R₂ es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de
carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en
especial metilo;

273


R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

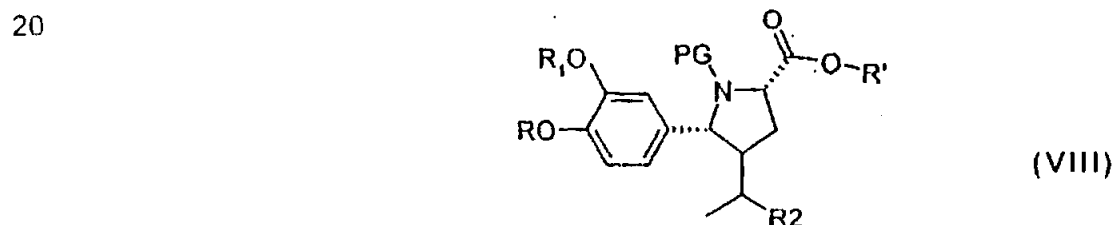
5 PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, o una sal del mismo.

15. 10 Un compuesto de la reivindicación 14, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIIA:



15 16. Un compuesto de la reivindicación 14, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

17. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VIII:



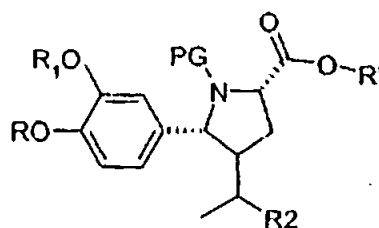
25 en donde R, R1, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R2 es

26

como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es PG como se define en las reivindicaciones 8 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la

5 Fórmula VII como se define en las reivindicaciones 14 a 16.

18. Un compuesto de la Fórmula VIII:



(VIII)

en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

15

R₂ es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

20

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-

25

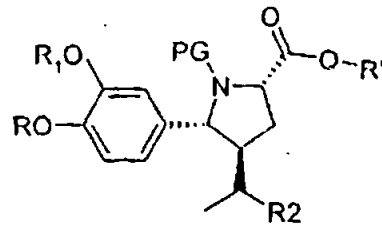
275
A

carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

o una sal del mismo.

19. Un compuesto de la reivindicación 18, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIII A:

5

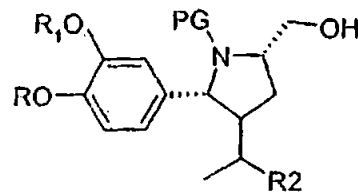


(VIII A)

20. Un compuesto de la reivindicación 18, con el nombre de
10 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

21. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX:

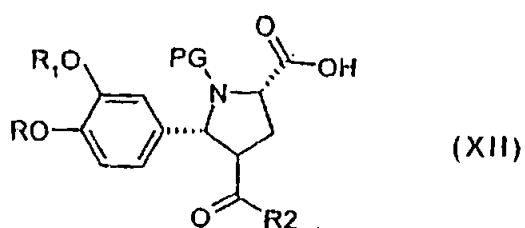
15



(IX)

en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y
20 PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la reducción de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VIII como se define en las reivindicaciones 18 a 20, hasta un alcohol.

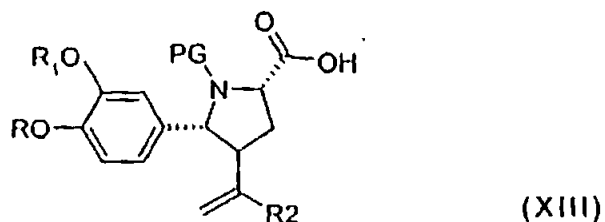
22. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la
25 Fórmula XII:

276
28

5 en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, comprendiendo esta fabricación la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto

10 de la Fórmula VI como se define en las reivindicaciones 10 a 12, hasta obtener un ácido.

23. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII:

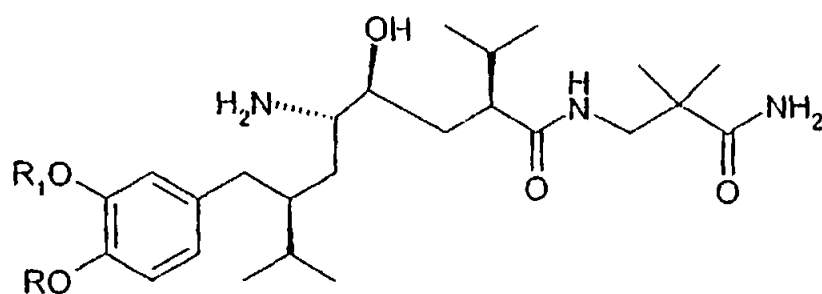


15 en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R₂ es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y

20 PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, comprendiendo esta fabricación la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VII como se define en las reivindicaciones 14 a 16, hasta obtener un ácido.

24. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la

25 Fórmula XXIII:



5

en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o cualquier combinación:

10

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,

15

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 17, o una sal del mismo, y

20

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal del mismo.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, el cual comprende los pasos de:

25

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, y/o

92

[Handwritten signature]

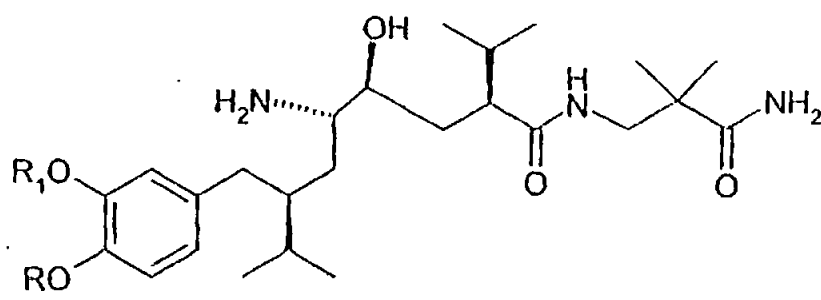
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo.

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, el cual comprende los pasos de:

5 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, y/o

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo.

10 27. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XXIII:



15 en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o en cualquier combinación:

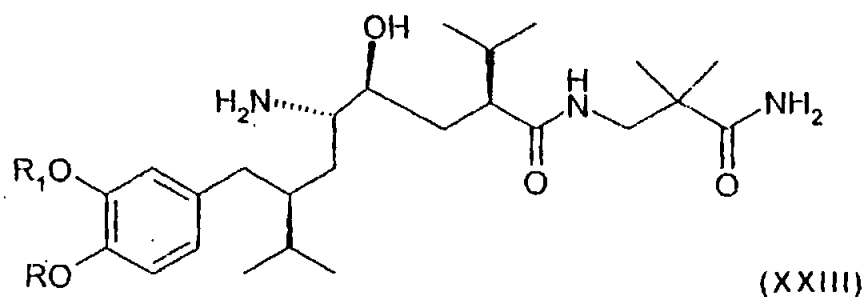
20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,

25 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII de acuerdo con la reivindicación 22, o una sal del mismo.

28. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XXIII:



10 en donde R y R₁ son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o en cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo,

20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo, y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal del mismo.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 280

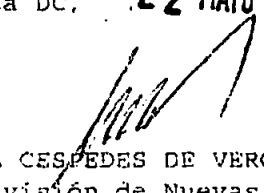
2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 31016
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009323
	Fecha inicio fase nacional	28/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8164
	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, 22 MAYO 2009


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

adpal0