



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PCT**

**SOLICITUD**

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N°

**03-88391**

54. TÍTULO

*Derivados de mercaptoacetilamida,  
procedimiento para su preparación y su uso"*

59. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*A61K 31/55; C07D 471/04.*

71. SOLICITANTE

*Aventis Pharma Deutschland GmbH*

DOMICILIO

*Frankfurt, Alemania.*

74. APODERADO

*Fustaro Hollmann Bestreps*

22. BOGOTÁ, D. C.

*3 de Octubre de 2003*

OT-

SS.

# PETITORIO

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

03 088391 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 03088391 00000000 Folios: 76  
Fecha (MM): 2003-10-03 15:47:21  
Trámite : 011 PCT-PROTENT 2/9 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Brüningstrasse 50  
65929 Frankfurt, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**

Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual \_\_\_\_\_

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: **FLYNN, Gary, A.**

Dirección: **9750 N. Cliff View Place,**

Nacionalidad o Domicilio **Tucson, AZ 85737 Estados Unidos**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/03668**

Fecha **Abril 3 de 2002**

Publicación Internacional No. **WO 02/083671 A1**

Fecha **Octubre 24 de 2002**

⑥ Título (54)

**"DERIVADOS DE MERCAPTOACETILAMIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU USO".**

⑦ Clasificación Internacional (51) **C07D 471/04 A61K 31/55**

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

**Estados Unidos**  
**Ginebra**

**GB**

(32) Fecha

**Abril 12, 2001**  
**Agosto 8, 2001**

(31) Número de Solicitud

**60/283,305**  
**0119305.1**

⑨

Comprobante de pago No. **72,202**

Fecha **Octubre 3/2003**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con  
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

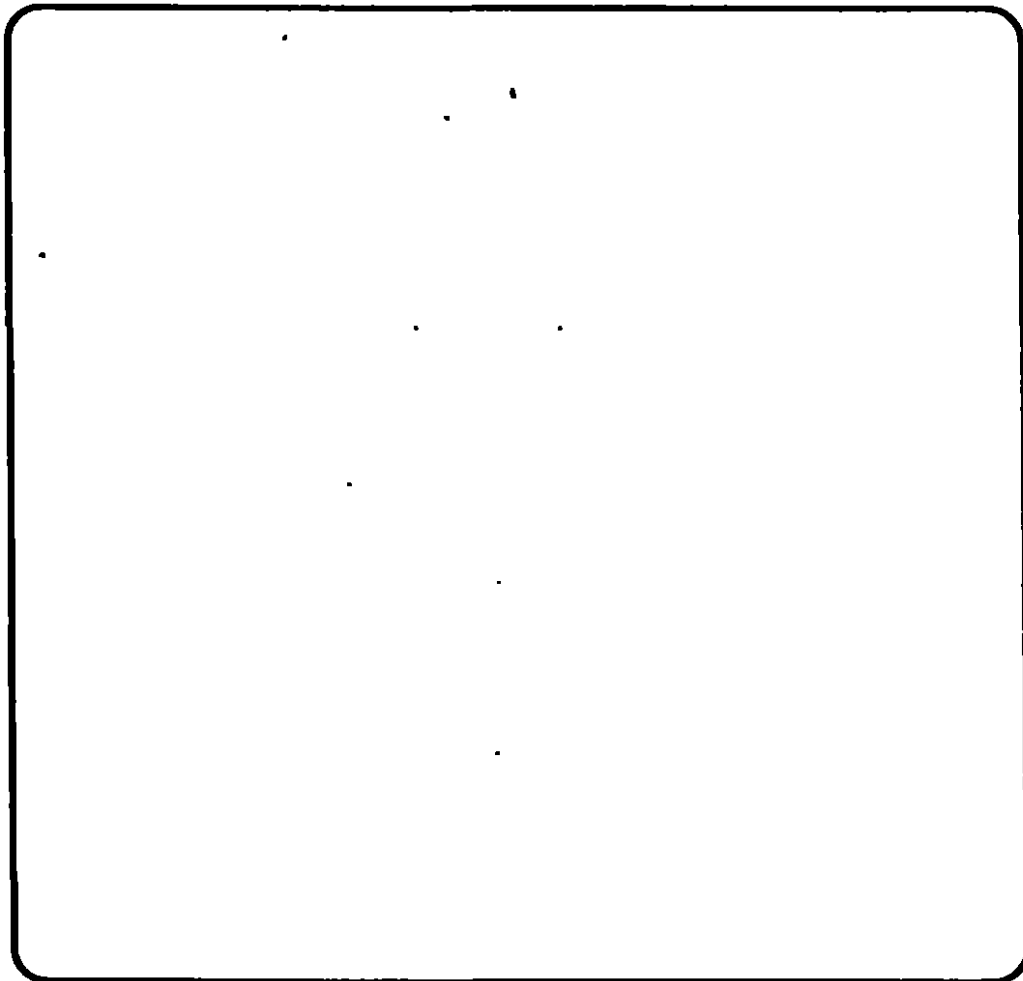
| <b><u>Nombre</u></b>    | <b><u>Dirección</u></b>                      | <b><u>Domicilio</u></b>                        |
|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| MEHDI, Shujaath,        | 43 N. 14 <sup>th</sup> Avenue, Appartment 2, | Manville, NJ 08835<br>Estados Unidos           |
| KOEHL, Jack, Roger,     | 168 Aster Court,                             | Whitehouse Station,<br>NJ 08889 Estados Unidos |
| ANDERSON, Barbara Ann,  | 239 Forestwood Drive,                        | Cincinnati, OH 45216<br>Estados Unidos         |
| GERKEN, Manfred,        | Lahnblick 13,                                | 35041 Marburg, Alemania                        |
| JABLONKA, Bernd,        | Im Wingert 5,                                | 61440 Oberursel, Alemania                      |
| KLEEMANN, Heinz-Werner, | Mainstrasse 29,                              | 65474 Bischofsheim,<br>Alemania                |
| LINZ, Wolfgang,         | Huxelrebenweg 54,                            | 55129 Mainz, Alemania                          |
| SEIZ, Werner,           | Gartenstrasse 42,                            | 60596 Frankfurt am Main,<br>Alemania           |
| SEURING, Bernhard,      | Frankfurter Strasse 19,                      | 65719 Hofheim, Alemania                        |

10

# ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



## 12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

*Gustavo Hollmann Restrepo*  
C.C. 2.878.023 B/15.T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Otros anexos que se acompañan a la solicitud.**

Forma PCT/IB/304 correspondiente a la notificación y transmisión del documento de prioridad.

Forma PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud internacional No. PCT/EP 02/03668.

# HOLLMANN RESTREP

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS. FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi  
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's  
Name

Aventis Pharma  
Deutschland GmbH

Company's  
Domicile

domiciled in  
D-65926 Frankfurt am Main  
Germany

herby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; custody and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)  
- Prokurist -

Signature(s)  
Firma(s)

To (nosotros)

Dr. Markus Jacobi y  
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

numero(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en  
la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspanos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, recibir, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionamiento público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de custodia y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos otorgados dando el descargo respectivo, y, en general, para ante las respectivas autoridades tomar todas las medidas que creyere convenientes para la defensa de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento hago saber que el presente es válido y bueno todo cuanto he autorizado a mi abogado (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)  
- Authorized Signatory -

## CONSULAR CERTIFICATION

### COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi  
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signor(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist  
Authorized Signatory

Corporation  
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;  
and that said company exists and is organized in  
D-65926 Frankfurt am Main  
Fed. Rep. of Germany  
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to  
his having examined the respective documents to which  
he, the Consul, attests.

Signed in  
Frankfurt am Main

On this            day of

## CERTIFICACION CONSULAR

### SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que  
antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempe-  
ña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha  
compañía existe y está organizada en

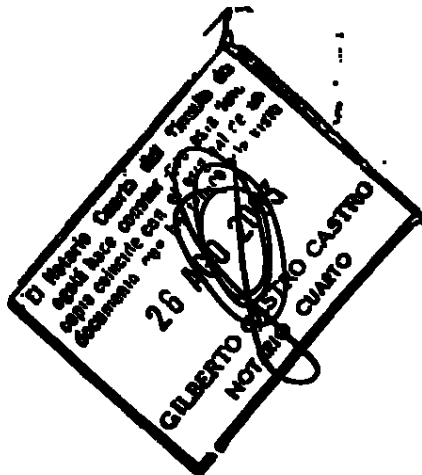
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber exami-  
nado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El            de

de 19



It is officially certified  
hereby that

Die umstehenden heute vor  
mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -  
have signed this document.

- persönlich bekannt -  
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is  
confirmed, that the person  
mentioned sub 1. according  
to the Commercial Register  
which has been inspected  
by the Notary Public today  
as Prokurist is entitled  
to jointly with an other  
authorized person sign for  
and represent in legally  
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,  
daß die zu 1. genannte  
Person laut Eintragung im  
Handelsregister, das vom  
Notar heute eingesehen  
wurde, als Prokurist mit  
einem anderen Zeichnungsbe-  
rechtigten zeichnungs- und  
vertretungsberechtigt ist  
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt, am Main

and the person mentioned  
sub 2. is authorized accord-  
ing to the Authorization  
of June 2, 1997 to act as  
proxy and to represent  
said company in legally  
binding manner together  
with an other authorized  
person of this company.

und der zu 2. Genannte  
aufgrund der vorliegenden  
Handlungsvollmacht vom  
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-  
tigt und zugleich mit einem  
anderen Zeichnungsberechtig-  
ten der Firma zur Ver-  
tretung dieser Firma berech-  
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public  
Notar



Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

DM 20,--

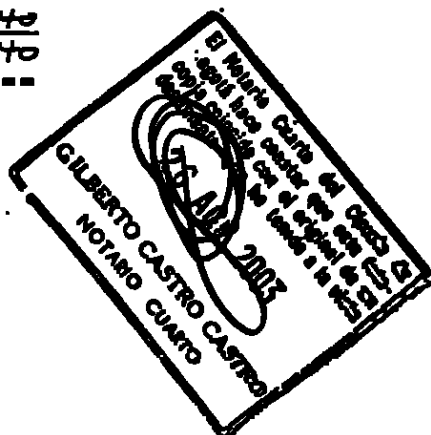
DM 20,--

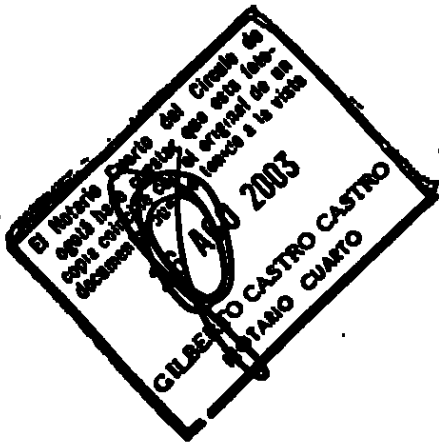
DM 6,40

DM 46,40

-----

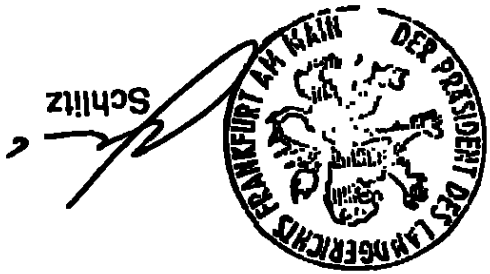
Notar





Die Echtheit vorstehender Unterschrift des  
 Notars Dr. Hans Christoph Bock  
 und die Echtheit des besagten öffentlichen Dienst-  
 stempels wird hiermit bestätigt.  
 Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-  
 genannte zur Vollziehung der Amtshandlung  
 befugt war.  
 Frankfurt am Main, den 17. 7. 00  
 DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung





## CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.  
Teléfono: 49-69-5963050 \* Fax: 49-69-5962080

0139

### LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

#### CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

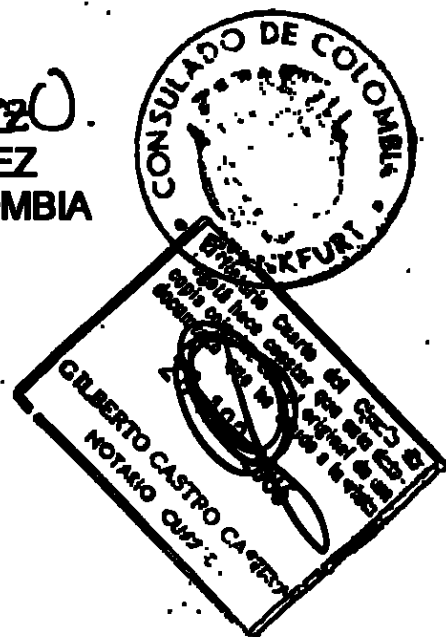
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

  
MARCELA RODRIGUEZ  
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:  
Impuesto de Timbre:  
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00  
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

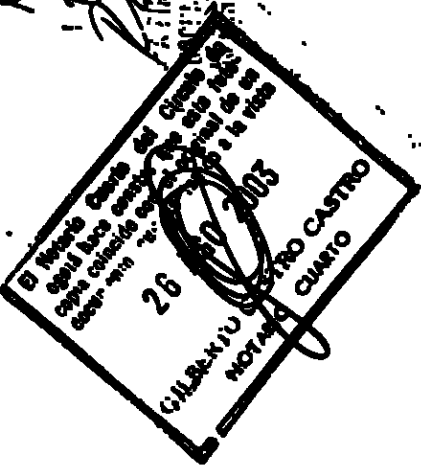
*Angel*  
187357  
*Papaia*

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 A.D. 20

LIST DE LEGALIZACIONES

*PRIMA AFARECE EX*  
*ACREDITADO*



7

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

---

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

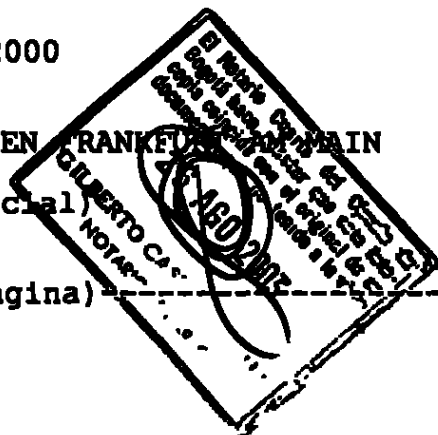
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN  
(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

|                                                |                 |
|------------------------------------------------|-----------------|
| Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos | DM 20,--        |
| Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos  | DM 20,--        |
| 16% Impuesto sobre el Valor Agregado           | DM 6,40         |
| <b>Total</b>                                   | <b>DM 46,40</b> |

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am. Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional  
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



*Adolf Watzke*  
ADOLF WATZKE  
Traductor Oficial  
Reg. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 11:04:18

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

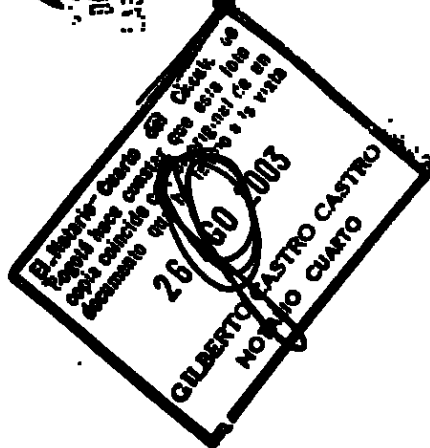
MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

100017

100039

100126

A TIENA APARECE EN  
DOCUMENTO DESEMPLEO  
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/083671 A1

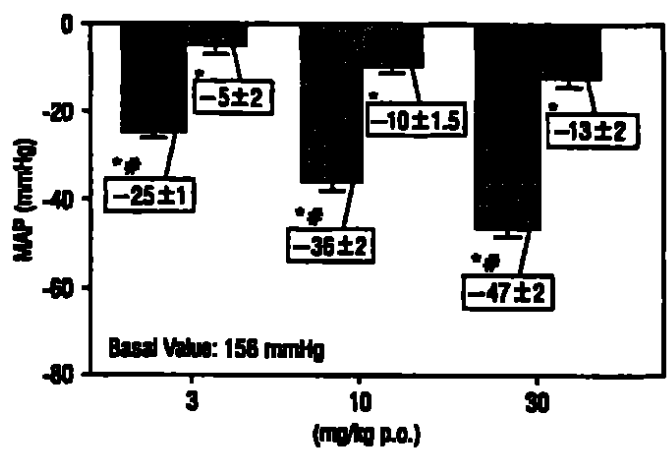
- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 471/04, A61K 31/55, A61P 9/04
- (21) International Application Number: PCT/EP02/03668
- (22) International Filing Date: 3 April 2002 (03.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/283,305 12 April 2001 (12.04.2001) US  
0119305.1 8 August 2001 (08.08.2001) GB
- (71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

- (72) Inventors: FLYNN, Gary, A.; 9750 N. Cliff View Place, Tucson, AZ 85737 (US). MEHDI, Shujaath; 43 N. 14th Avenue, Apartment 2, Manville, NJ 08835 (US). KOEHL, Jack, Roger; 168 Aster Court, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). ANDERSON, Barbara, Ann; 239 Forestwood Drive, Cincinnati, OH 45216 (US). GERKEN, Manfred; Lahnblick 13, 35041 Marburg (DE). JABLONKA, Bernd; Im Wingert 5, 61440 Oberursel (DE). KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim (DE). LINZ, Wolfgang; Huxelrebenweg 54, 55129 Mainz (DE). SEIZ, Werner; Gartenstrasse 42, 60596 Frankfurt am Main (DE). SEURING, Bernhard; Frankfurter Strasse 19, 65719 Hofheim (DE).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG,

[Continued on next page]

(54) Title: MERCAPTOACETYLAMIDE DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE

Dose-Dependent Blood Pressure Reduction in SHR after oral MDL 107 688 and MDL 100 240 - Telemetric Measurement



n=6 / Group  
\*p<0.05 vs Basal Value  
#p<0.05 vs MDL 100 240

- MDL 107 688 is [4S-[4α, 7α(5), 12b(5)]]-7-[(2(S)-acetylthio-3-methyl-1-methylamino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.
- MDL 100 240 is [4S-[4α, 7α(5), 12b(5)]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetylthio-3-phenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.

(57) Abstract: This invention discloses and claims a series of mercaptoacetylamine derivatives of formula (I). Also disclosed and claimed are pharmaceutical compositions incorporating these compounds and processes for preparing said compounds. The use of said compounds for inhibition of the enzymes angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase, and for the treatment of hypertension and congestive heart failure are also disclosed and claimed.

WO 02/083671 A1



SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, CM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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

## Description

**Mercaptoacetylamine derivatives, a process for their preparation and their use**

- 5 This application claims the benefit of US Provisional Application No. 60/283,305, filed April 12, 2001.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

### 10 1. Field of the Invention:

The present invention is directed to novel compounds possessing both angiotensin converting enzyme inhibitory activity and neutral endopeptidase inhibitory activity and methods of preparing such compounds. The present invention is also directed to pharmaceutical compositions containing such dual inhibiting compounds or  
15 pharmaceutically acceptable salts thereof and their use in the manufacture of medicaments.

### 2. Description of the Art:

Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) is a peptidyl dipeptidase which catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II. Angiotensin II is a vasoconstrictor which  
20 also stimulates aldosterone secretion by the adrenal cortex. ACE inhibition prevents both the conversion of angiotensin I to angiotensin II and the metabolism of bradykinin, resulting in decreased circulating angiotensin II, aldosterone and increased circulating bradykinin concentrations. In addition to these neurohormonal changes, decreases in peripheral resistance and blood pressure are observed, particularly in individuals with  
25 high circulating renin. Other pharmacological effects associated with ACE inhibition include regression of left ventricular hypertrophy, improvement in the clinical signs of heart failure, and reduction in mortality in patients with congestive heart failure (CHF) or left ventricular dysfunction after myocardial infarction.

Neutral endopeptidase (NEP) is an enzyme responsible for the metabolism of atrial  
30 natriuretic peptide (ANP). Inhibition of NEP results in increased ANP concentrations,

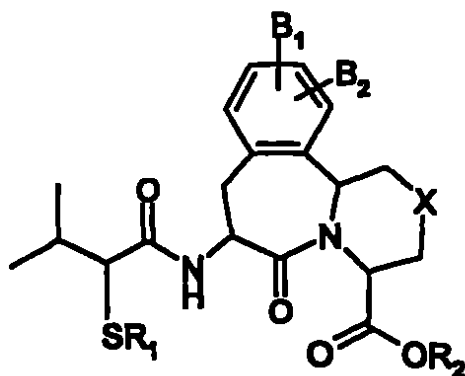
which in turn leads to natriuresis, diuresis and decreases in intravascular volume, venous return and blood pressure. ANP is released by atrial myocytes in response to atrial stretch or increased intravascular volume. Elevated plasma concentrations of ANP have been demonstrated as a potential compensatory mechanism in various disease states, including congestive heart failure, renal failure, essential hypertension and cirrhosis.

The secretion of ANP by atrial myocytes causes vasodilation, diuresis, natriuresis, and the inhibition of renin release and aldosterone secretion. In contrast, angiotensin II results in vasoconstriction, sodium and water reabsorption, and aldosterone production. These two hormonal systems interact in a reciprocal or counterbalancing manner to maintain normal physiologic vascular and hemodynamic responses.

U.S. patent 5,430,145 discloses tricyclic mercaptoacetamide derivatives useful as ACE and NEP inhibitors. The present invention relates to specific compounds covered by the generic disclosure of U.S. patent 5,430,145 which have surprisingly improved ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) properties over the compounds exemplified therein.

### SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention provides a compound of the formula I:

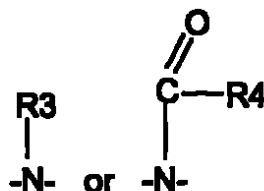


wherein

$R_1$  is hydrogen,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , or an acyl group;

$R_2$  is hydrogen;  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ; a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl; aryl, aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl); or diphenylmethyl;

$X$  is  $-(\text{CH}_2)_n$  wherein  $n$  is an integer 0 or 1,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,

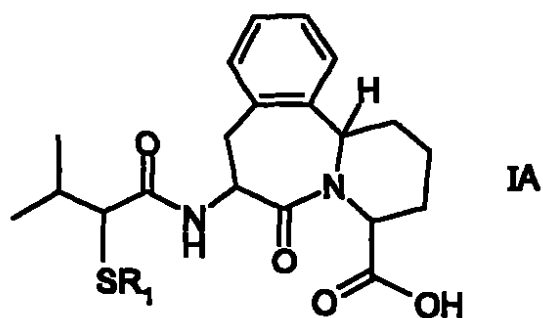


5 wherein  $R_3$  is hydrogen, a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl) and  $R_4$  is  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl);

$B_1$  and  $B_2$  are each independently hydrogen, hydroxy, or  $-\text{OR}_5$ , wherein  $R_5$  is  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl) or, where  $B_1$  and  $B_2$  are attached to adjacent carbon atoms,  $B_1$  and  $B_2$  can be taken together with said adjacent carbon atoms to form a  
10 benzene ring or methylenedioxy.

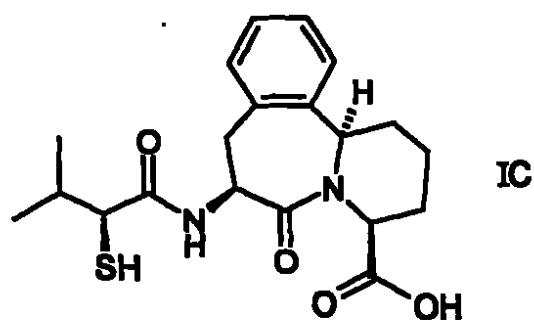
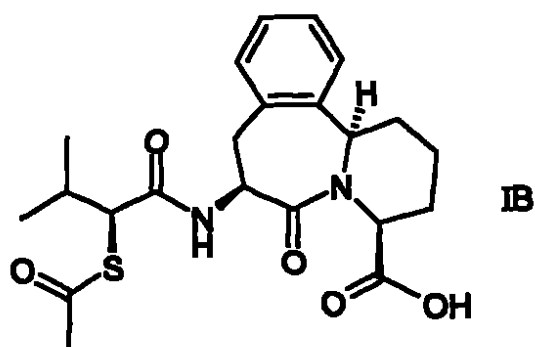
In one embodiment, the present invention provides a compound of the formula I wherein  $R_1$  is acetyl. In another embodiment, the present invention provides a compound of the formula I wherein  $R_1$  is hydrogen. In a further embodiment, the present invention provides a compound of the formula I wherein  $R_2$  is hydrogen. In a further embodiment, the present invention provides a compound of the formula I wherein  $B_1$  and/or  $B_2$  are hydrogen. In yet a further embodiment, the present invention provides a compound of the formula I wherein  $X$  is  $-\text{CH}_2$ .  
15

In one embodiment, the present invention provides a compound of formula I A:



wherein R<sub>1</sub> is acetyl or hydrogen.

The structure of preferred embodiments according to the present invention are compounds of the formulae IB and IC below:



The compounds of the formula I, including compounds of the formulae IA, IB and IC, are particularly useful as dual inhibitors of ACE and NEP.

The present invention accordingly provides a pharmaceutical composition comprising an effective ACE and/or NEP inhibiting amount of a compound of formula I in admixture or otherwise in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the term 'C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl' refers to a saturated straight or branched monovalent hydrocarbon chain of one, two, three or four carbon atoms and includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertiary butyl, and the like groups. The term 'C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl' refers to a saturated straight or branched monovalent hydrocarbon chain of one to ten carbon atoms and includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, 2,3-dimethyl-2-butyl, heptyl, 2,2-dimethyl-3-pentyl, 2-methyl-2-hexyl, octyl, 4-methyl-3-heptyl and the like groups.

As used herein 'aryl' refers to a phenyl or naphthyl group unsubstituted or substituted with from one to three substituents selected from the group consisting of methylenedioxy, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, fluoro and chloro. Included within the scope of the term 'aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)' are phenylmethyl (benzyl), phenylethyl, p-methoxybenzyl, p-fluorobenzyl and p-chlorobenzyl.

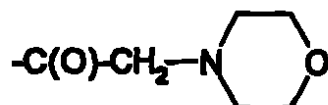
As used herein, 'C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy' refers to a monovalent substituent which consists of a straight or branched alkyl chain having from 1 to 4 carbon atoms linked through an ether oxygen atom and having its free valence bond from the ether oxygen, and includes methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy and the like groups.

As used herein, 'heterocycle' means any closed-ring moiety in which one or more of the atoms of the ring are an element other than carbon and includes, but is not limited to, the following: piperidinyl, pyridinyl, isoxazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl,

morpholinyl, piperazinyl, benzimidazolyl, thiazolyl, thienyl, furanyl, indolyl, 1,3-benzodioxolyl, tetahydropyranyl, imidazolyl, tetrahydrothienyl, pyranyl, dioxanyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazinyl, oxazolyl, purinyl, quinolinyl and isoquinolinyl.

- 5 As used herein, 'halogen' or 'Hal' refers to a member of the family of fluorine, chlorine, bromine or iodine.

- As used herein, 'acyl group' refers to aliphatic and aromatic acyl groups and those derived from heterocyclic compounds. For example, the acyl group may be a lower or  
10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkanoyl group such as formyl or acetyl, an aroyl group such as benzoyl or a heterocyclic acyl group comprising one or more of the heteroatoms O, N and S, such as the group



- 15 As used herein, 'stereoisomer' is a general term used for all isomers of individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. The term stereoisomer includes mirror image isomers (enantiomers), geometric (cis/trans or E/Z) isomers, and isomers of compounds with more than one chiral center that are not mirror images of one another (diastereoisomers).

20

- As used herein, 'R' and 'S' are used as commonly used in organic chemistry to denote specific configuration of a chiral center. The term 'R' (rectus) refers to that configuration of a chiral center with a clockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The term 'S'  
25 (sinister) refers to that configuration of a chiral center with a counterclockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The priority of groups is based upon sequence rules wherein prioritization is first based on atomic number (in order of decreasing atomic

number). A listing and discussion of priorities is contained in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

- 5 In addition to the (R)-(S) system, the older D-L system may also be used herein to denote absolute configuration, especially with reference to amino acids. In this system a Fischer projection formula is oriented so that the number 1 carbon of the main chain is at the top. The prefix 'D' is used to represent the absolute configuration of the isomer in which the functional (determining) group is on the right side of the carbon at the chiral center and 'L', that of the isomer in which it is on the left.

As used herein, 'treat' or 'treating' means any treatment, including but not limited to, alleviating symptoms, eliminating the causation of the symptoms either on a temporary or permanent basis, or to preventing or slowing the appearance of symptoms and progression of the named disease, disorder or condition.

As described herein, the term 'patient' refers to a warm blooded animal such as a mammal which is afflicted with a particular disease, disorder or condition. It is explicitly understood that guinea pigs, dogs, cats, rats, mice, horses, cattle, sheep, and humans are examples of animals within the scope of the meaning of the term.

As used herein, the term 'pharmaceutically acceptable salt' is intended to apply to any salt, whether previously known or future discovered, that is used by one skilled in the art that is a non-toxic organic or inorganic addition salt which is suitable for use as a pharmaceutical. Illustrative bases which form suitable salts include alkali metal or alkaline-earth metal hydroxides such as sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides; ammonia and aliphatic, cyclic or aromatic amines such as methylamine, dimethylamine, triethylamine, diethylamine, isopropyl-diethylamine, pyridine and picoline. Illustrative acids which form suitable salts include inorganic acids such as, for example, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric and like acids, and organic carboxylic acids such as, for example, acetic, propionic, glycolic, lactic, pyruvic,

malonic, succinic, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic and dihydroxymaleic, benzoic, phenylacetic, 4-aminobenzoic, 4-hydroxybenzoic, anthranilic, cinnamic, salicylic, 4-aminosalicylic, 2-phenoxybenzoic, 2-acetoxybenzoic, mandelic and like acids, and organic sulfonic acids such as methanesulfonic and p-toluenesulfonic acids.

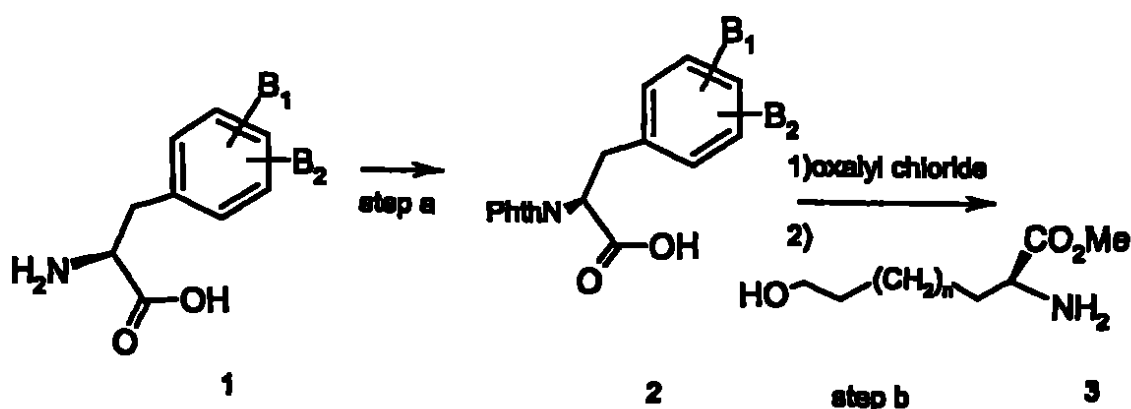
As used herein, 'pharmaceutical carrier' refers to known pharmaceutical excipients useful in formulating pharmaceutically active compounds for administration, and which are substantially nontoxic and nonsensitizing under conditions of use. The exact proportion of these excipients is determined by the solubility and chemical properties of the active compound, the chosen route of administration as well as standard pharmaceutical practice.

### CHEMICAL SYNTHESSES

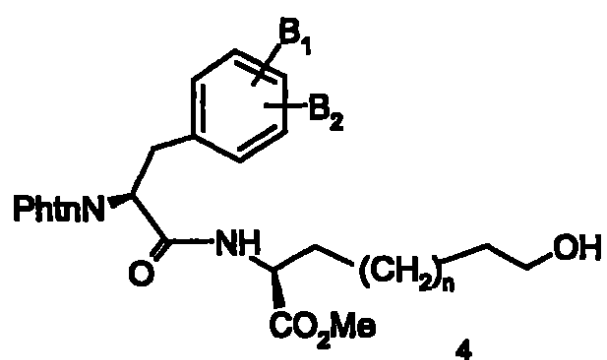
Compounds according to the present invention may be prepared as follows.

The tricyclic moiety of the compounds of the formula I may be prepared utilizing procedures and techniques well known and appreciated by one of ordinary skill in the art. U.S. patent 5,430,145 describes examples of suitable procedures and the content of this document is incorporated herein by reference. One such procedure, as illustrated in Scheme A, is described below:

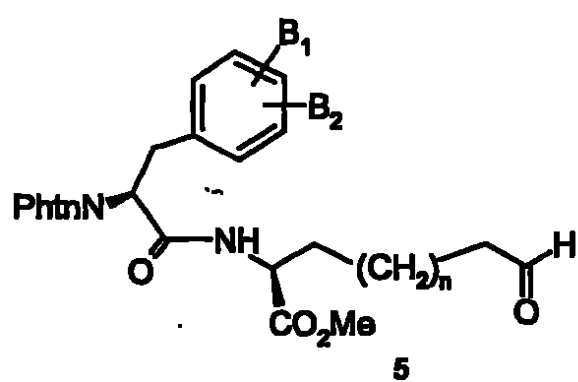
Scheme A



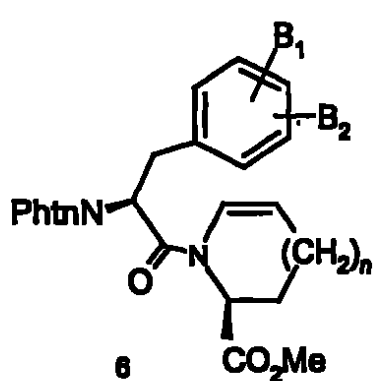
9



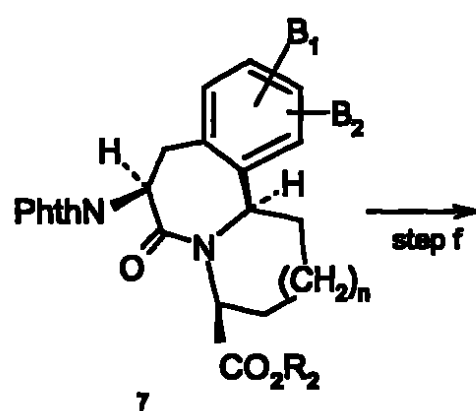
Oxidation  
step c



Cyclization  
step d



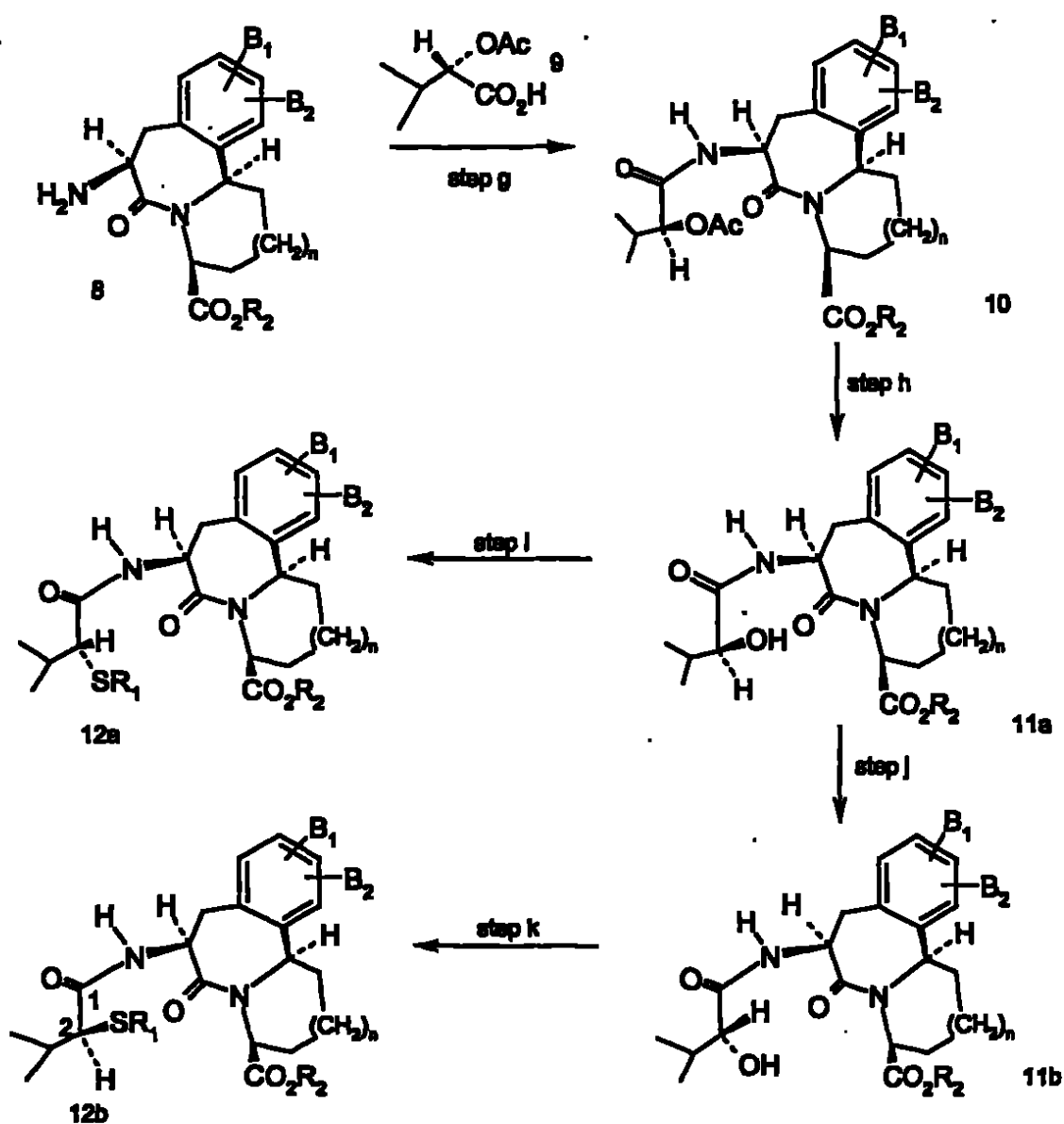
Cyclization  
step e



step f

5

10


 $R_1 = \text{COCH}_3, \text{COPh}$ 
 $R_2 = \text{CHPh}_2$ 

5

In step a, the appropriate phthalimide blocked (S)-phenylalanine derivative of structure 2 can be prepared by reacting the appropriate (S)-phenylalanine derivative of structure 1 with phthalic anhydride in a suitable aprotic solvent, such as dimethylformamide.

- 10 In step b, the appropriate phthalimide blocked (S)-phenylalanine derivative of structure 2 can be converted to the corresponding acid chloride, then reacted with the appropriate amino acid methyl ester of structure 3 in a coupling reaction. For example,

the appropriate phthalimide blocked (S)-phenylalanine derivative of structure 2 can be reacted with oxalyl chloride in a suitable aprotic solvent, such as methylene chloride. The resulting acid chloride can then be coupled with the appropriate amino acid methyl ester of structure 3 using a suitable base, such as N-methylmorpholine in a suitable aprotic solvent, such as dimethylformamide, to give the appropriate 1-oxo-3-phenylpropyl-amino acid methyl ester derivative of structure 4.

In step c, the hydroxymethylene functionality of the appropriate 1-oxo-3-phenylpropyl-amino acid methyl ester derivative of structure 4 can be oxidized to the appropriate aldehyde of structure 5 by oxidation techniques well known and appreciated in the art. For example, the hydroxymethylene functionality of the appropriate 1-oxo-3-phenylpropyl-amino acid methyl ester derivative of structure 4 can be oxidized to the appropriate aldehyde of structure 5 by means of a Swern oxidation using oxalyl chloride and dimethylsulfoxide in a suitable aprotic solvent, such as methylene chloride.

In step d, the appropriate aldehyde of structure 5 can be cyclized to the appropriate enamine of structure 6 by acid catalysis. For example, the appropriate aldehyde of structure 5 can be cyclized to the appropriate enamine of structure 6 by treatment with trifluoroacetic acid in a suitable aprotic solvent, such as methylene chloride.

In step e, the appropriate enamine of structure 6 can be converted to the corresponding tricyclic compound of structure 7 by an acid catalyzed Friedel-Crafts reaction. For example, the appropriate enamine of structure 6 can be converted to the corresponding tricyclic compound of structure 7 by treatment with a mixture of trifluoromethane sulfonic acid and trifluoroacetic anhydride in a suitable aprotic solvent, such as methylene chloride.

In step e, it may be necessary to reesterify the carboxy functionality due to the conditions of the work-up. For example, treatment of the crude product with bromodiphenylmethane in a suitable aprotic solvent, such as dimethyl-formamide

along with a non-nucleophilic base, such as cesium carbonate, may be used to give the corresponding diphenylmethyl ester.

In step f, the phthalimide protecting group of the appropriate tricyclic compound of structure 7 can be removed using techniques and procedures well known in the art. For example, the phthalimide protecting group of the appropriate tricyclic compound of structure 7 can be removed using hydrazine monohydrate in a suitable protic solvent such as methanol, to give the corresponding amino compound of structure 8.

In step g, the appropriate (S)-acetate compound of structure 10 can be prepared by reacting the appropriate amino compound of structure 8 with the appropriate (S)-acetate of structure 9. For example, the appropriate amino compound of structure 8 can be reacted with the appropriate (S)-acetate compound of structure 9 in the presence of a coupling reagent such as EEDQ (1-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline), DCC (1,3-dicyclohexylcarbodiimide), or diethylcyanophosphonate in a suitable aprotic solvent, such as methylene chloride to give the appropriate (S)-acetoxy compound of structure 10.

In step h, the (S)-acetate functionality of the appropriate amide compound of structure 10 can be hydrolyzed to the corresponding (S)-alcohol of structure 11a with a base, such as lithium hydroxide in a suitable solvent mixture, such as tetrahydrofuran and ethanol.

In step i, the (S)-alcohol functionality of the appropriate amide compound of structure 11a can be converted to the corresponding (R)-thioacetate or (R)-thiobenzoate of structure 12a. For example, the appropriate (S)-alcohol of structure 11a can be treated with thioacetic acid in a Mitsunobu reaction using triphenylphosphine and DIAD (diisopropylazodicarboxylate) in a suitable aprotic solvent, such as tetrahydrofuran.

In step j, the (S)-alcohol functionality of the appropriate amide compound of structure 11a can be converted to the corresponding (R)-alcohol of structure 11b. For example,

the appropriate (S)-alcohol of structure 11a can be treated with acetic acid in a Mitsunobu reaction using triphenylphosphine and DIAD in a suitable aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The resulting (R)-acetate can then be hydrolyzed with a suitable base, such as lithium hydroxide.

5

In step k, the (R)-alcohol functionality of the appropriate amide compound of structure 11b can be converted to the corresponding (S)-thioacetate or (S)-thiobenzoate of structure 12b. For example, the appropriate (R)-alcohol of structure 11b can be treated with thiolacetic acid in a Mitsunobu reaction using triphenylphosphine and DIAD in a suitable aprotic solvent, such as tetrahydrofuran.

10

As summarized in Table 1, the  $R_1$  and  $R_2$  groups on the compounds of structures 12a and 12b can be manipulated using techniques and procedures well known and appreciated by one of ordinary skill in the art to give the corresponding compounds of structures 13a – 14a and 13b – 14b.

15

For example, the diphenylmethyl ester functionality of the appropriate compound of structure 12a can be removed using trifluoroacetic acid to give the appropriate carboxylic acid compound of structure 13a. Similarly, the diphenylmethyl ester functionality of the appropriate compound of structure 12b can be removed using trifluoroacetic acid to give the carboxylic acid compound of structure 13b.

20

The (R)-thioacetate or (R)-thiobenzoate functionality of the appropriate compound of structure 13a can be removed with lithium hydroxide in a suitable solvent mixture such as tetrahydrofuran and ethanol to give the appropriate (R)-thio compound of structure 14a. Similarly, the (S)-thioacetate or (S)-thiobenzoate functionality of the appropriate compound of structure 13b can be removed with lithium hydroxide in a suitable solvent mixture such as tetrahydrofuran and ethanol to give the appropriate (S)-thio compound of structure 14b.

25

30

TABLE 1

| MANIPULATION OF R <sub>1</sub> AND R <sub>2</sub> |                          |                |
|---------------------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Compound                                          | R <sub>1</sub>           | R <sub>2</sub> |
| 13a and 13b                                       | COCH <sub>3</sub> or CPh | H              |
| 14a and 14b                                       | H                        | H              |

Although the general procedures outlined in Scheme A show the preparation of the compounds of the formula I wherein the group -COOR<sub>2</sub> is of the (S)-configuration, the compounds of the formula I wherein the group -COOR<sub>2</sub> is of the (R)-configuration may be prepared by analogous procedures by substituting an appropriate (R)-amino acid methyl ester for the (S)-amino acid methyl ester of structure 3 in step b.

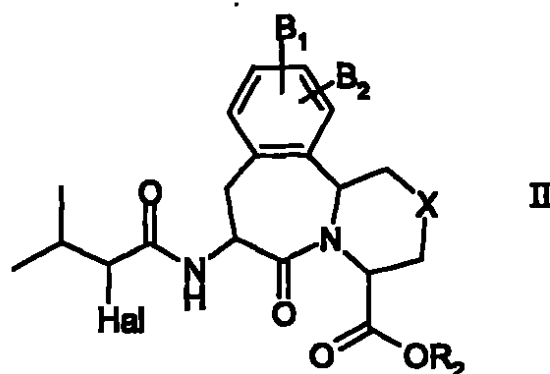
Starting materials for use in the general synthetic procedures outlined in Scheme A are readily available to one of ordinary skill in the art. For example, certain (R)- and (S)-carboxy acetate or benzoate starting materials of structure 9 can be prepared by stereoselective reduction of the corresponding pyruvate compounds with alpine boranes as described in *J. Org. Chem.* **47**, 1606 (1982), *J. Org. Chem.* **49**, 1316 (1984), and *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 1531 (1984), followed by treating the resulting alcohol with acetic anhydride or benzoic anhydride to give the corresponding (R)- or (S)-carboxy acetate or benzoate compounds of structure 9.

Alternatively, certain tricyclic compounds of structure 7 may be prepared as described in European patent application EP 249223 A.

The present invention provides a process for the preparation of a compound of the formula I above, comprising

reacting a compound of the formula II

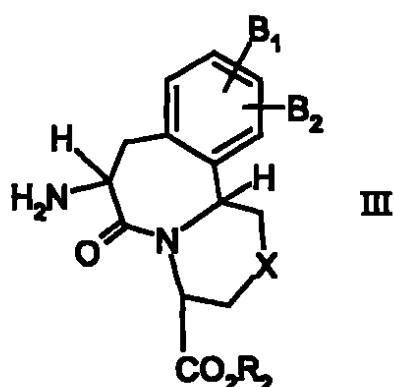
15



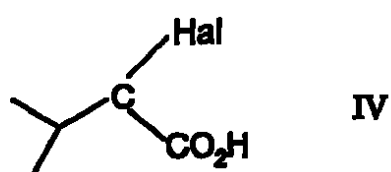
where  $R_2$ ,  $X$ ,  $B_1$  and  $B_2$  are as previously defined and Hal is halogen,

with a compound of the formula  $R_1SH$ , where  $R_1$  is as previously defined, in the presence of a base, such as an alkali metal carbonate.

- 5 The present invention furthermore provides a process for the preparation of a compound of the formula II, comprising reacting a compound of the formula III

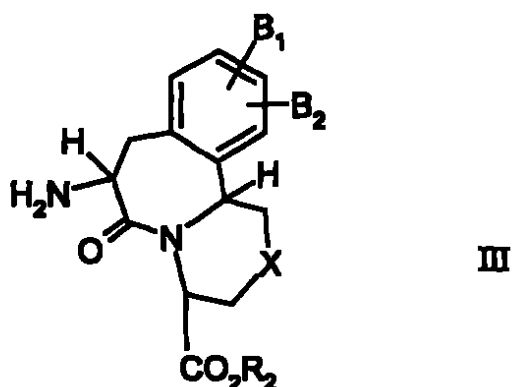


wherein  $R_2$ ,  $X$ ,  $B_1$  and  $B_2$  are as previously defined with a compound of the formula IV

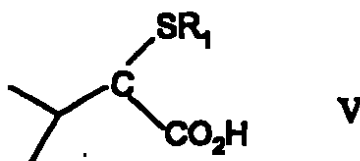


- 10 where Hal is halogen.

An alternative process for the preparation of a compound of the formula I according to the present invention comprises reacting a compound of the formula III



5 wherein  $R_2$ ,  $X$ ,  $B_1$  and  $B_2$  are as previously defined, with a compound of the formula V



10 wherein  $R_1$  is as previously defined.

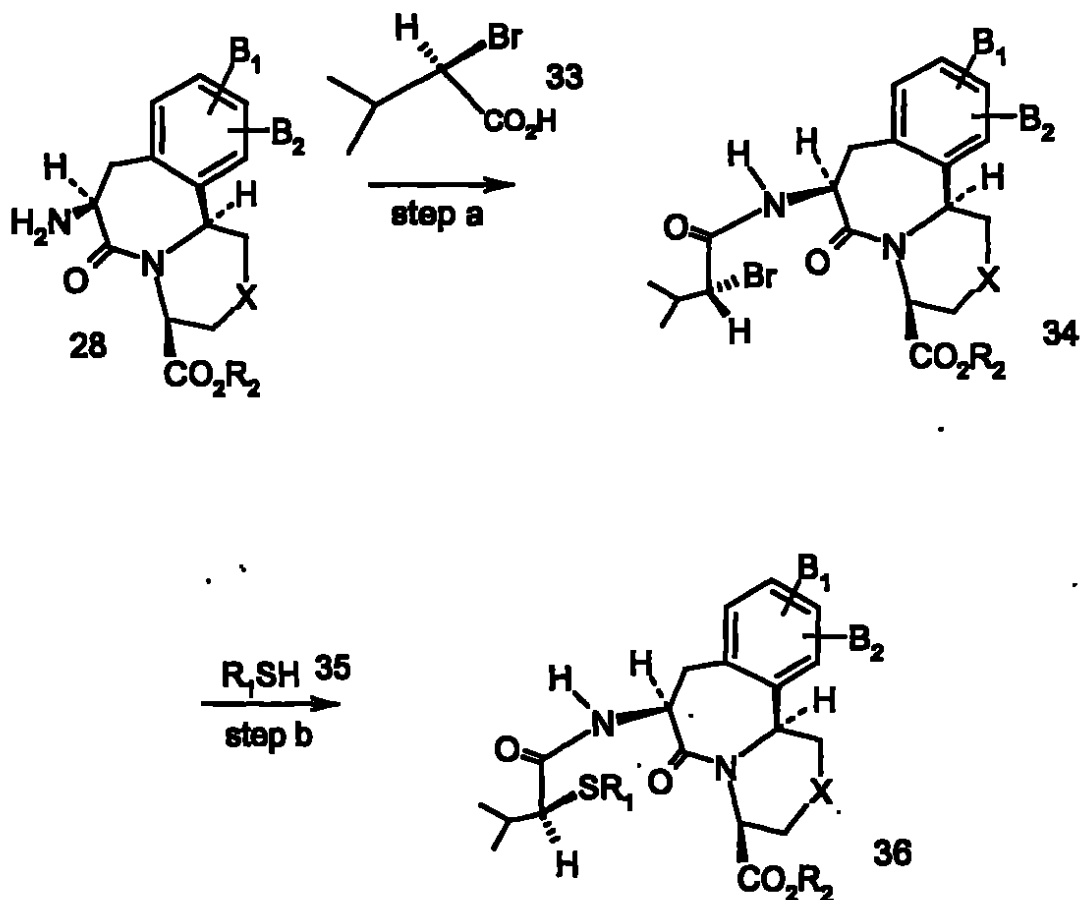
In the latter process, the appropriate amino compound of the formula III may be reacted with the appropriate (S)- or (R)-thioacetate of the formula V to give the corresponding (S)- or (R)-thioacetate, respectively, of the formula I as described previously in Scheme A, step g.

15

Scheme B provides another general synthetic procedure for preparing compounds of the formula I.

17

Scheme B



5  $R_1 = COCH_3, CPh$

$X = O, S, NH$  or  $(CH_2)_n$

$n = 0$  or  $1$

In step a, the appropriate amino compound of structure 28 wherein  $X$  is  $O, S, NH$  or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is reacted with the appropriate (R)-bromoacid of structure 33 to give the corresponding (R)-bromoamide compound of structure 34 wherein  $X$  is  $O, S, NH$  or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 under similar conditions as described previously in Scheme A, step g.

Alternatively, the appropriate amino compound of structure 28 wherein  $X$  is  $O, S, NH$  or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is reacted with the appropriate (S)-bromoacid to give the corresponding (S)-bromoamide wherein  $X$  is  $O, S, NH$  or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 or the appropriate amino compound of structure 28 wherein  $X$  is  $O, S, NH$  or  $(CH_2)_n$

wherein  $n$  is 0 or 1 is reacted with the appropriate enantiomeric mixture of the bromoacid to give the corresponding diastereoisomeric mixture of the bromoamide wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 as described previously in Scheme A, step g.

- 5 In step b, the (R)-bromo functionality of the appropriate (R)-bromoamide compound of structure 34 wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is converted to the corresponding (S)-thioacetate or (S)-thiobenzoate of structure 36, wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1.

- Alternatively, the (S)-bromo functionality of the appropriate (S)-bromoamide wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is converted to the corresponding (R)-thioacetate or (R)-thiobenzoate wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1.

For example, the appropriate (R)-bromoamide compound of structure 34 wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is reacted with thiolacetic acid or thiobenzoic acid of structure 35 in the presence of a base, such as cesium or sodium carbonate.

- 15 The reactants are typically contacted in a suitable organic solvent such as a mixture of dimethylformamide and tetrahydrofuran. The reactants are typically stirred together at room temperature for a period of time ranging from 1 to 8 hours. The resulting (S)-thioacetate or (S)-thiobenzoate of structure 36 wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is recovered from the reaction zone by extractive methods as is known in the art. It may be purified by chromatography.

Alternatively, the bromo functionality of the appropriate diastereoisomeric mixture of the bromoamides described supra wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1 is converted to the corresponding diastereoisomeric mixture of thioacetate or thiobenzoate compounds wherein  $X$  is O, S, NH or  $(CH_2)_n$  wherein  $n$  is 0 or 1.

- 25 Although Scheme B provides for the preparation of compounds of formula I wherein the tricyclic moiety has a 4-carboxy functionality of the (S)-configuration when for example  $X$  is  $-CH_2$ , the compounds of formula I wherein the carboxy functionality is of the (R)-configuration may be prepared by substituting the appropriate (4R)-carboxy

amino compound for the amino compound of structure 28 whose preparation is described in Scheme A.

## EXPERIMENTAL

5 The following Examples present typical syntheses as described in Scheme B. These Examples are understood to be illustrative only and are not intended to limit the scope of the present invention in any way. As used herein, the following terms have the indicated meanings: 'g' refers to grams; 'mmol' refers to millimoles; 'ml' refers to millilitres; '°C' refers to degrees Celsius.

### 10 Example 1

#### Preparation of (R)-2-Bromo-3-methylbutanoic acid (structure 33)

To a cooled solution of D-valine (12.7g, 100 mmol) in 100ml 2.5N sulfuric acid and 49 %HBr (33g, 200 mmol) at -10°C was added sodium nitrite (6.90 g, 100 mmol) in 50 ml water over a period of 30 minutes. Stirring between -5°C and -10°C was maintained  
15 for an additional 3 hours. The reaction mixture was extracted with 2 x 150ml of methylene chloride, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give a light amber oil (9.7 g, 50 %, 53.6 mmol).

### Example 2

Preparation of [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]]-7-[[2(S)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-  
20 1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester

Scheme B, step a: [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]]-7- [[2(R)-bromo-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-  
1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester

25 (R)-2-Bromo-3-methylbutanoic acid (900 mg, 5.0 mmol) and [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic

acid, diphenylmethyl ester (1.76 g, 4.0 mmol) were dissolved in dry methylene chloride (5 ml) and treated with EDC (1.0 g, 5.0 mmol) at 25°C for 2 hours. After 18 hours only a trace of [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester remained. The mixture was diluted with methylene chloride (75 ml), washed with 10% hydrochloric acid and saturated with sodium hydrogen carbonate. The mixture was then dried (MgSO<sub>4</sub>), concentrated in vacuo and purified by flash chromatography to give the title compound (C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Br) (2.4 g, 4.0 mmol)

Scheme B, step b: [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(S)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester

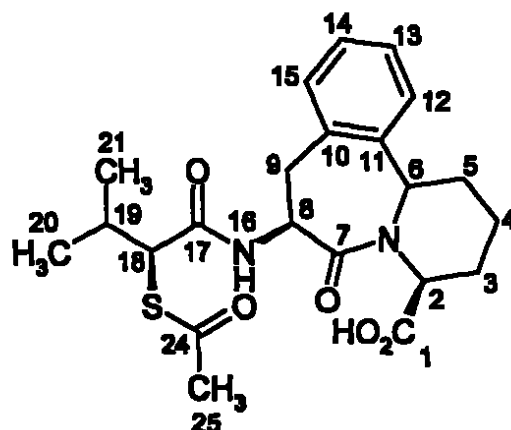
Thiolacetic acid (456 mg, 6.0 mmol) and cesium carbonate (325.8 mg, 3.0 mmol) were dissolved in methanol (5 ml) under a nitrogen atmosphere and evaporated to dryness. The evaporated product from step a (4.0 mmol), dissolved in 5 ml of dry dimethylformamide, was added to the mixture followed by stirring under a nitrogen atmosphere for 2 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and brine, washed with 10% HCl and saturated sodium hydrogen carbonate, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated to give the crude product (2.2g) as a light yellow foam. The product was dissolved in methylene chloride and purified by chromatography (25 % ethyl acetate/hexane) on 200 ml silica using 20% ethyl acetate. The fractions were combined and concentrated to give the title ester compound (2.15 g).

### Example 3

Preparation of [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(S)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.

The crude product produced in Example 2 (3.5 mmol) was dissolved in methylene chloride (6.0 ml) and anisole (1.0 ml), cooled to -50°C and treated with trifluoroacetic acid (6.0 ml). The mixture was allowed to warm to 25°C, stirred for 2 hours,

concentrated in vacuo and purified by chromatography (1:1 ethyl acetate/hexane plus 1% acetic acid) to give the title compound.



- 5 Molecular Weight = 432.54  
Molecular Formula = C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

<sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C- NMR data for MDL107688 (DMSO-d<sub>6</sub>, 300K, numbering not according to IUPAC rules)

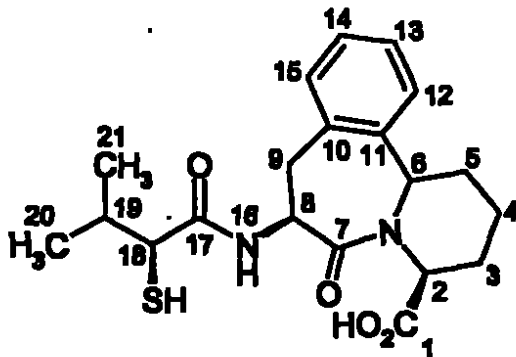
| Position | <sup>13</sup> C (ppm) | <sup>1</sup> H (ppm) |
|----------|-----------------------|----------------------|
| 1        | 171.79                | -                    |
| 1-COOH   | -                     | 12.07                |
| 2        | 50.53                 | 4.99 m               |
| 3        | 24.98                 | 2.21m, 1.69 m        |
| 4        | 16.93                 | 1.67 m, 1.67 m       |
| 5        | 24.69                 | 2.38 m, 1.92 m       |
| 6        | 49.78                 | 5.60                 |
| 7        | 171.37                | -                    |
| 8        | 48.10                 | 5.60                 |
| 9        | 35.60                 | 3.22 dd, 2.97 dd     |
| 10       | 136.72                | -                    |
| 11       | 136.89                | -                    |
| 12       | 124.83                | 7.19 d               |
| 13       | 125.21                | 7.08 t               |

|                                                        |        |        |
|--------------------------------------------------------|--------|--------|
| 14                                                     | 126.67 | 7.13 t |
| 15                                                     | 130.10 | 7.07 d |
| 16                                                     | -      | 8.33 d |
| 17                                                     | 169.11 | -      |
| 18                                                     | 53.82  | 4.12 d |
| 19                                                     | 30.69  | 2.14 m |
| 20*                                                    | 20.18  | 0.99 d |
| 21*                                                    | 19.29  | 0.94 d |
| 24                                                     | 194.36 | -      |
| 25                                                     | 30.34  | 2.36 s |
| *: no clear differentiation between position 20 and 21 |        |        |

#### Example 4

Preparation of [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-methyl-1-oxo-2(S)-thiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.

- 5 The product obtained in Example 3 (75 mg, 0.17 mmol) was dissolved in 1.0 ml of degassed methanol under nitrogen atmosphere and treated with lithium hydroxide (0.4 ml of a 1N solution). After stirring at 25°C for 1.5 hours, the solution was concentrated in vacuo, diluted with water (2 ml) and acidified with hydrochloric acid (0.5 ml of a 1N solution). The resultant product was filtered and vacuum dried to give the title
- 10 compound as a white solid (55 mg, 0.14 mmol, 83%).



Molecular Weight = 390.50

Molecular Formula =  $C_{20}H_{28}N_2O_4S$

<sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C- NMR data for MDL108048 (DMSO-d<sub>6</sub>, 300K, numbering not according to IUPAC rules)

| Position                                               | $\delta$ ( <sup>13</sup> C) | m<br>( <sup>13</sup> C) | $\delta$ ( <sup>1</sup> H) | <sup>n</sup> J <sub>CH</sub> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1                                                      | 171.86                      | s                       | -                          | 1.68                         |
| 2                                                      | 50.63                       | d                       | 4.98                       | 5.60, 1.68                   |
| 3                                                      | 25.04                       | t                       | 2.23, 1.68                 | 4.98, 1.65                   |
| 4                                                      | 17.00                       | t                       | 1.65                       | 4.98, 1.91, 1.68, (5.60)     |
| 5                                                      | 24.77                       | t                       | 2.38, 1.91                 | 5.60, 1.65                   |
| 6                                                      | 49.95                       | d                       | 5.60                       | 7.19, 4.98, 1.91             |
| 7                                                      | 171.55                      | s                       | -                          | 5.63, 3.25, 2.97             |
| 8                                                      | 47.89                       | d                       | 5.632                      | 3.25, 2.97                   |
| 9                                                      | 36.05                       | t                       | 3.25, 2.97                 | 7.07, 5.63                   |
| 10                                                     | 136.86*                     | s                       | -                          | 3.25, 2.97, 5.63, 7.19       |
| 11                                                     | 138.82*                     | s                       | -                          | 5.63, 7.08, 3.25, 2.97       |
| 12                                                     | 124.87                      | d                       | 7.185                      | 7.13, 5.60, (3.25), (2.97)   |
| 13                                                     | 125.31                      | d                       | 7.084                      | 7.07, (3.25), (2.97)         |
| 14                                                     | 126.70                      | d                       | 7.127                      | 7.19                         |
| 15                                                     | 130.11                      | d                       | 7.073                      | 7.08, 3.25, 2.97             |
| 16                                                     | NH                          | -                       | 8.30                       | 5.63                         |
| 17                                                     | 171.29                      | s                       | -                          | 8.30, 3.33, 1.94             |
| 18                                                     | 48.85                       | d                       | 3.328                      | 1.94, 0.98, 0.94             |
| 19                                                     | 32.46                       | d                       | 1.936                      | 3.33, 0.99, 0.94             |
| 20                                                     | 19.32                       | q                       | 0.987                      | 0.94, 1.94, 3.33             |
| 21                                                     | 20.58                       | q                       | 0.944                      | 0.99, 1.94, 3.33             |
| *: no clear differentiation between position 20 and 21 |                             |                         |                            |                              |

The compounds according to the present invention can be used to treat warm-blooded animals or mammals, including mice, rats and humans, suffering from disease states such as, but not limited to, hypertension, congestive heart failure, cardiac hypertrophy, renal failure, and/or cirrhosis.

- 5 An effective ACE and NEP inhibitory amount of a compound of the formula I is an amount which is effective in inhibiting ACE and NEP which results, for example, in a hypotensive effect.

- An effective ACE and NEP inhibitory dose of a compound of the formula I can be readily determined by the use of conventional techniques and by observing results  
10 btained under analogous circumstances. In determining the effective dose, a number of factors are considered including, but not limited to: the species of animal; the animal's size, age and general health; the specific disease involved; the degree of or involvement or the severity of the disease; the response of the individual patient; the particular compound administered; the dose regimen selected; and the use of  
15 concomitant medication.

An effective dual ACE and NEP inhibitory amount of a compound of the formula I will generally vary from about 0.01 milligram per kilogram body weight per day (mg/kg/day) to about 20 mg/kg/day. A daily dose of from about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg is preferred.

- 20 In effecting treatment of a patient, compounds of Formula I can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in effective amounts, including oral and parenteral routes. For example, the compound can be administered orally, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, and the like. Oral administration is generally preferred. One skilled in the art of  
25 preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the disease state to be treated, the stage of the disease, and other relevant circumstances.

## FORMULATIONS

Compounds of formula I can be administered in the form of pharmaceutical compositions or medicaments which are made by combining the compounds of Formula I with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, the proportion and nature of which are determined by the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice.

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of a compound of Formula I in admixture or otherwise in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

The pharmaceutical compositions or medicaments are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier may be a solid, semi-solid, or liquid material which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral or parental use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, suppositories, solutions, suspensions, or the like. Suitable pharmaceutical carriers and formulation techniques are found in standard texts, such as *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> edition, Volumes 1 and 2, 1995, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, U.S.A., which is herein incorporated by reference.

The pharmaceutical compositions may be administered orally, for example, with an inert diluent or with an edible carrier. They may be enclosed in gelatine capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds of Formula I may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4 % of the compound of Formula I, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the active ingredient present in compositions is such that a unit dosage form suitable for administration will be obtained.

The tablets, pills, capsules, troches and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders, such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatine; excipients, such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primojel®, corn starch and the like; lubricants, such as magnesium stearate or Sterotex®; glidants, such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents, such as sucrose or saccharin may be added or flavouring agents, such as peppermint, methyl salicylate or orange flavouring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other enteric coating agents. A syrup may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colourings and flavours. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non toxic in the amounts used.

For the purpose of parenteral administration, the compounds of Formula I may be incorporated into a solution or suspension. These preparations should contain at least 0.1% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.1 and about 50% of the weight thereof. The amount of the active ingredient present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained.

The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite, chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

It is, of course, understood that the compounds of Formula I may exist in a variety of isomeric configurations including structural as well as stereoisomers. It is further understood that the present invention encompasses those compounds of Formula I in each of their various structural and stereoisomeric configurations as individual isomers and as mixtures of isomers.

### Biological Methods and Results

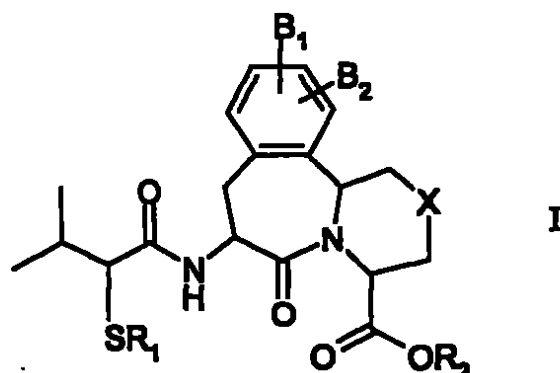
The new compounds of the formula I have long-lasting, intensive hypotensive action. Moreover, in patients with heart failure the compounds of the formula I increase cardiac output, decrease Left Ventricular End Diastolic Pressure (LVEDP) and increase coronary flow. The exceptionally powerful activity of the compounds according to the formula I is demonstrated by the pharmacological data summarized in Figure 1.

The results in Figure 1 show that there is a significantly improved reduction of mean arterial blood pressure (MAP) at each of the administered doses in comparison to the same oral dose of MDL 100 240.

Data obtained from congestive heart failure models in rats also showed the compounds of the formula I to have significant beneficial effects on cardiac function in comparison to known compounds. For example, in studies in which MDL 100 240 and MDL 107 688 were tested in rats with heart failure, similar efficacy was found when MDL 107 688 was used at half the dose of MDL 100 240.

What is claimed is

1. A compound of the formula I:

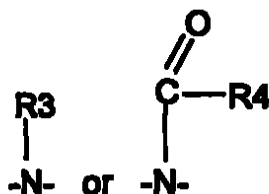


5 wherein

$R_1$  is hydrogen,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , or an acyl group;

$R_2$  is hydrogen,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl), or diphenylmethyl;

$X$  is  $-(\text{CH}_2)_n$  wherein  $n$  is an integer 0 or 1,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,



10

wherein  $R_3$  is hydrogen, a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl), and  $R_4$  is  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl);

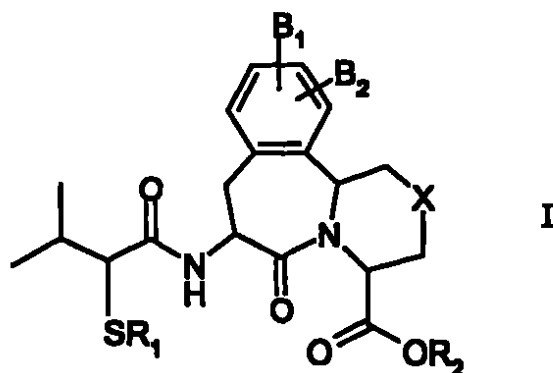
$B_1$  and  $B_2$  are each independently hydrogen, hydroxy, or  $-\text{OR}_5$ , wherein  $R_5$  is  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl), or, where  $B_1$  and  $B_2$  are attached to adjacent carbon atoms,  $B_1$  and  $B_2$  can be taken together with said adjacent carbon atoms to form a benzene ring or methylenedioxy;

15

or its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof.

2. The compound according to claim 1 wherein B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> are hydrogen.
3. The compound according to claim 2 wherein X is -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> and n is 1.
4. The compound according to claim 3 wherein R<sub>1</sub> is acetyl or hydrogen.
- 5 5. The compound according to claim 4 wherein the compound is [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(R)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester.
- 10 6. The compound according to claim 4 wherein the compound is [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(S)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester.
- 15 7. The compound according to claim 4 wherein the compound is [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[3-methyl-1-oxo-2(R)-thiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester.
- 20 8. The compound according to claim 4 wherein the compound is [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[3-methyl-1-oxo-2(S)-thiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, diphenylmethyl ester.
9. The compound according to claim 4 wherein R<sub>2</sub> is hydrogen.
10. The compound according to claim 9 wherein the compound is [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(R)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.

11. The compound according to claim 9 wherein the compound is [4S-  
[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(S)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-  
1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.
12. The compound according to claim 9 wherein the compound is [4S-  
[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-methyl-1-oxo-2(R)-thiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-  
octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.
13. The compound according to claim 9 wherein the compound is [4S-  
[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-methyl-1-oxo-2(S)-thiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-  
octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.
14. A process for the preparation of a compound of the formula I

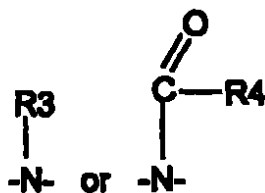


wherein

R<sub>1</sub> is hydrogen, -CH<sub>2</sub>OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, or an acyl group;

R<sub>2</sub> is hydrogen, -CH<sub>2</sub>O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), or  
diphenylmethyl;

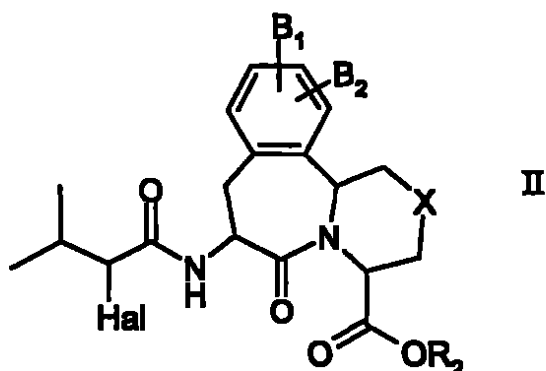
X is -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> wherein n is an integer 0 or 1, -S-, -O-,



wherein  $R_3$  is hydrogen, a  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(C_1$ - $C_4$ -alkyl), and  $R_4$  is  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl, aryl, or aryl- $(C_1$ - $C_4$ -alkyl);

$B_1$  and  $B_2$  are each independently hydrogen, hydroxy, or  $-OR_5$ , wherein  $R_5$  is  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(C_1$ - $C_4$ -alkyl), or, where  $B_1$  and  $B_2$  are attached to adjacent carbon atoms,  $B_1$  and  $B_2$  can be taken together with said adjacent carbon atoms to form a benzene ring or methylenedioxy;

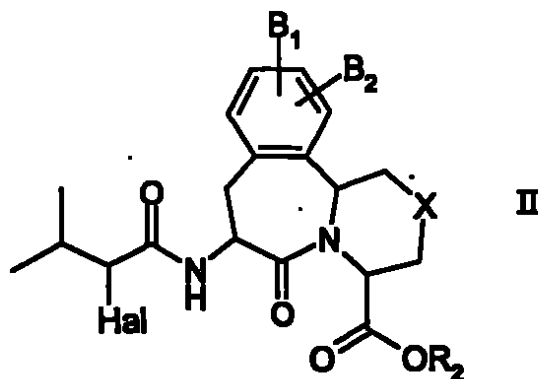
comprising the step of reacting a compound of the formula II



wherein Hal is halogen,

with a compound of the formula  $R_1SH$ , wherein  $R_1$  is as previously defined, in the presence of a base.

15. A process for the preparation of a compound of the formula II:

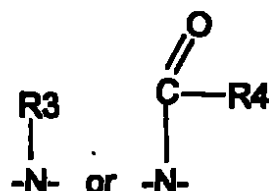


wherein

$R_1$  is hydrogen,  $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ , or an acyl group;

$R_2$  is hydrogen,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl), or diphenylmethyl;

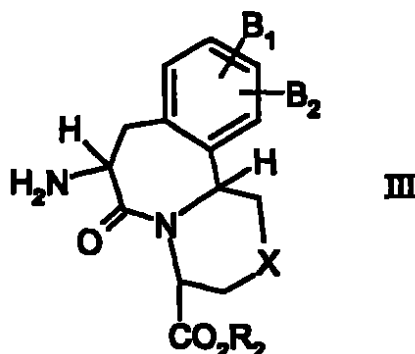
$X$  is  $-(\text{CH}_2)_n$  wherein  $n$  is an integer 0 or 1,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,



wherein  $R_3$  is hydrogen, a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl), and  $R_4$  is  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl);

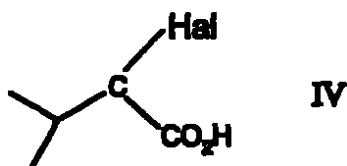
$B_1$  and  $B_2$  are each independently hydrogen, hydroxy, or  $-\text{OR}_5$ , wherein  $R_5$  is  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, aryl, or aryl- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl), or, where  $B_1$  and  $B_2$  are attached to adjacent carbon atoms,  $B_1$  and  $B_2$  can be taken together with said adjacent carbon atoms to form a benzene ring or methylenedioxy;

comprising the step of reacting a compound of the formula III



wherein  $R_2$ ,  $X$ ,  $B_1$  and  $B_2$  are as previously defined

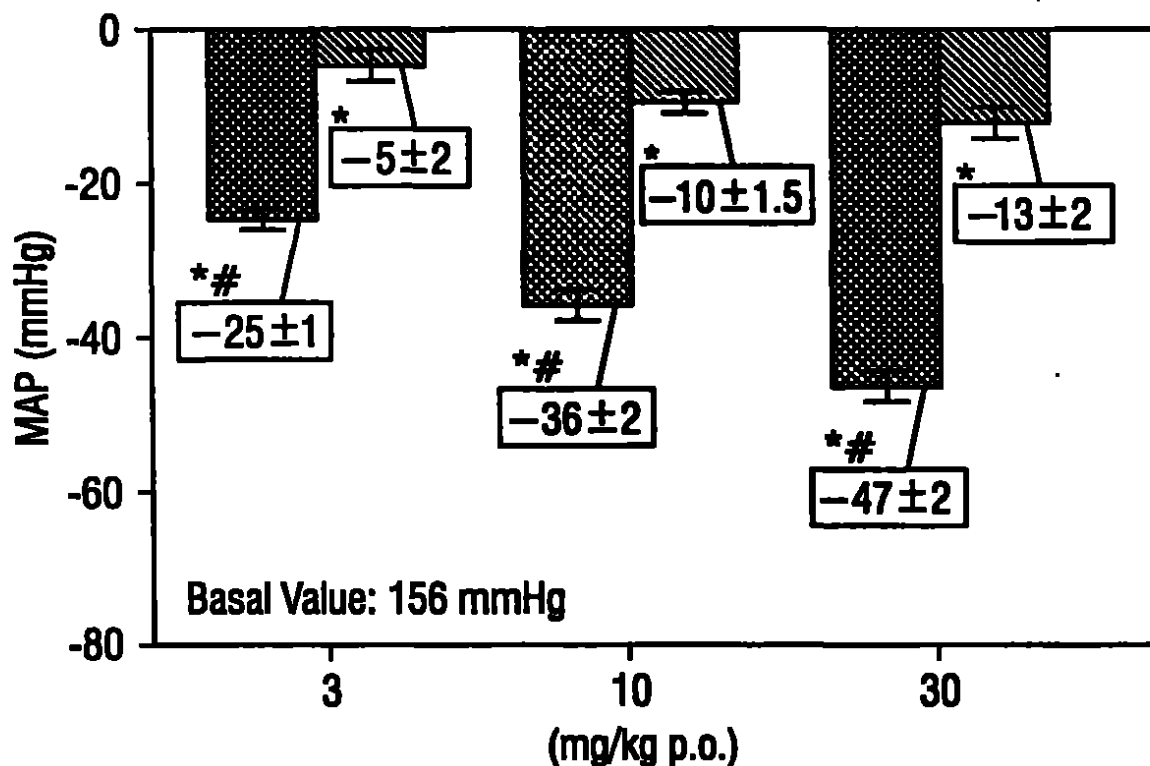
with a compound of the formula IV



wherein Hal is halogen.

16. A method of treating a cardiovascular disease condition comprising administering to a patient in need of treatment thereof a therapeutically effective angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase inhibitory amount of a compound according to claim 1.
17. The method according to claim 16 wherein the disease condition is hypertension.
18. The method according to claim 16 wherein the disease condition is congestive heart failure.
19. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds as set forth in claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
20. A method for the preparation of a pharmaceutical composition comprising the step of combining one or more of the compounds as set forth in claim 1 with a pharmaceutically acceptable carrier.

1/1

**Fig. 1****Dose-Dependent Blood Pressure Reduction in SHR after oral MDL 107 688 and MDL 100 240 - Telemetric Measurement**

n=6 / Group

\*p&lt;0.05 vs Basal Value

#p&lt;0.05 vs MDL 100 240

MDL 107 688 is [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (S), 12b $\beta$ ]]-7-[[2(S)-acetylthio-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.

MDL 100 240 is [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (S), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetylthio-3-phenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-pyrido[2,1a][2]benzazepine-4-carboxylic acid.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/55 A61P9/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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)

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | EP 0 671 172 A (EISAI CO LTD)<br>13 September 1995 (1995-09-13)<br>examples B4,E9,E10,148                                                                                                                                                                                  | 1                     |
| Y          | US 5 430 145 A (WARSHANSKY ALAN M ET AL)<br>4 July 1995 (1995-07-04)<br>cited in the application<br>example 1                                                                                                                                                              | 1                     |
| A          | DE LOMBAERT, STEPHANE ET AL: "Dual<br>inhibition of angiotensin-converting<br>enzyme and neutral endopeptidase by<br>tricyclic benzazepinone thiois"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS<br>(1996), 6(23), 2875-2880 ,<br>XP004136097<br>page 2877, table, cpd. 4f | 1-20                  |
| -/-        |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2002

Date of mailing of the international search report

19/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentweg 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 600 01,  
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Wörth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/03668

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | EP 0 534 363 A (MERRELL DOW PHARMA)<br>31 March 1993 (1993-03-31)<br>claim 1       | 1-20                  |

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210****Continuation of Box I.1**

Although claims 16-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

---

**Continuation of Box I.1**

Claims Nos.: 16-18

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 02/03668

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 16-18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

In Application No

PCT/EP 02/03668

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date           |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------|
| EP 0671172                             | A                | 13-09-1995              | AU 6936694 A 03-01-1995    |
|                                        |                  |                         | EP 0671172 A1 13-09-1995   |
|                                        |                  |                         | FI 950586 A 24-03-1995     |
|                                        |                  |                         | CA 2140553 A1 22-12-1994   |
|                                        |                  |                         | CN 1110865 A 25-10-1995    |
|                                        |                  |                         | HU 71494 A2 28-11-1995     |
|                                        |                  |                         | WO 9428901 A1 22-12-1994   |
|                                        |                  |                         | KR 156780 B1 16-11-1998    |
|                                        |                  |                         | NO 950477 A 07-04-1995     |
|                                        |                  |                         | NZ 267161 A 20-12-1996     |
|                                        |                  |                         | RU 2127261 C1 10-03-1999   |
|                                        |                  |                         | US 5679671 A 21-10-1997    |
|                                        |                  |                         | AU 679076 B2 19-06-1997    |
|                                        |                  |                         | AU 6936594 A 03-01-1995    |
| US 5430145                             | A                | 04-07-1995              | US 5527795 A 18-06-1996    |
|                                        |                  |                         | US 5491143 A 13-02-1996    |
|                                        |                  |                         | AT 161536 T 15-01-1998     |
|                                        |                  |                         | AU 642535 B2 21-10-1993    |
|                                        |                  |                         | AU 8581991 A 30-04-1992    |
|                                        |                  |                         | CA 2053340 A1 19-04-1992   |
|                                        |                  |                         | CN 1061971 A ,B 17-06-1992 |
|                                        |                  |                         | CN 1166490 A ,B 03-12-1997 |
|                                        |                  |                         | DE 69128516 D1 05-02-1998  |
|                                        |                  |                         | DE 69128516 T2 23-07-1998  |
|                                        |                  |                         | DK 481522 T3 09-03-1998    |
|                                        |                  |                         | EP 0481522 A1 22-04-1992   |
|                                        |                  |                         | ES 2114870 T3 16-06-1998   |
|                                        |                  |                         | FI 914905 A ,B, 19-04-1992 |
|                                        |                  |                         | FI 943363 A ,B, 14-07-1994 |
|                                        |                  |                         | GR 3026222 T3 29-05-1998   |
|                                        |                  |                         | HU 210008 B 30-01-1995     |
|                                        |                  |                         | IE 913648 A1 22-04-1992    |
|                                        |                  |                         | IL 99769 A 27-12-1998      |
|                                        |                  |                         | JP 3181335 B2 03-07-2001   |
|                                        |                  |                         | JP 4282382 A 07-10-1992    |
|                                        |                  |                         | NO 914092 A ,B, 21-04-1992 |
|                                        |                  |                         | NZ 240230 A 27-01-1993     |
|                                        |                  |                         | PT 99267 A ,B 31-08-1992   |
|                                        |                  |                         | MX 9203685 A1 01-08-1992   |
|                                        |                  |                         | ZA 9108172 A 29-07-1992    |
| EP 0534363                             | A                | 31-03-1993              | AT 155143 T 15-07-1997     |
|                                        |                  |                         | AU 657166 B2 02-03-1995    |
|                                        |                  |                         | AU 2524592 A 01-04-1993    |
|                                        |                  |                         | CA 2078758 A1 28-03-1993   |
|                                        |                  |                         | DE 69220744 D1 14-08-1997  |
|                                        |                  |                         | DE 69220744 T2 13-11-1997  |
|                                        |                  |                         | DK 534363 T3 22-09-1997    |
|                                        |                  |                         | EP 0534363 A2 31-03-1993   |
|                                        |                  |                         | ES 2106112 T3 01-11-1997   |
|                                        |                  |                         | FI 924311 A 28-03-1993     |
|                                        |                  |                         | GR 3024850 T3 30-01-1998   |
|                                        |                  |                         | HU 65192 A2 02-05-1994     |
|                                        |                  |                         | IL 103263 A 14-11-1996     |
|                                        |                  |                         | JP 3173675 B2 04-06-2001   |
|                                        |                  |                         | JP 5294963 A 09-11-1993    |
|                                        |                  |                         | NO 923744 A 29-03-1993     |

## INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 02/03668

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0534363                                | A                   | NZ 244461 A                | 27-09-1994          |
|                                           |                     | US 5428158 A               | 27-06-1995          |
|                                           |                     | US 5486513 A               | 23-01-1996          |
|                                           |                     | US 5529996 A               | 25-06-1996          |
|                                           |                     | ZA 9207207 A               | 23-03-1993          |

-1-

**Derivados de mercaptoacetilamida, procedimiento para su preparación y su uso**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional US Nº 60/283,305, presentada el 12 de abril de 2001.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

**1. Campo de la invención:**

10

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que poseen tanto actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina, como actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra, y a métodos para preparar dichos compuestos. La presente invención se refiere asimismo a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos inhibidores dobles o sus sales farmacéuticamente aceptables y a su uso en la fabricación de medicamentos.

**2. Descripción de la técnica:**

20

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II es un vasoconstrictor que estimula también la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA evita tanto la conversión de angiotensina I en angiotensina II, como el metabolismo de la bradiquinina, produciendo concentraciones de angiotensina II y aldosterona circulantes reducidas y concentraciones de bradiquinina circulante incrementadas. Además de estos cambios neurohormonales, se observan reducciones de la resistencia periférica y de la presión sanguínea, especialmente en individuos con renina circulante elevada. Otros efectos farmacológicos asociados con la inhibición de la ECA incluyen la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la mejora de las señales clínicas de la insuficiencia cardiaca, y la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o con disfunción ventricular izquierda, tras un infarto de miocardio.

La endopeptidasa neutra (EPN) es una enzima responsable del metabolismo del péptido natriurético atrial (PNA). La inhibición de la EPN produce concentraciones de PNA incrementadas, lo cual a su vez conduce a la natriuresis, diuresis y reducciones del volumen intravascular, el retorno venoso y la presión sanguínea. El PNA es liberado por los miocitos atriales como respuesta a la tensión atrial o al volumen intravascular

Esther González García  
a/c Elizaburu S. A.  
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid  
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810  
Intérprete Jurado del Idioma Inglés



-2-

incrementado. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas elevadas de PNA constituyen un mecanismo compensatorio potencial en diversos estados patológicos, incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia renal, la hipertensión esencial y la cirrosis.

5 La secreción de PNA por los miocitos atriales causa vasodilatación, diuresis, natriuresis y la inhibición de la liberación de renina y de la secreción de aldosterona. En contraposición, la angiotensina II produce vasoconstricción, reabsorción de sodio y agua y producción de aldosterona. Estos dos sistemas hormonales interactúan de forma recíproca o compensada, para mantener las respuestas vascular y hemodinámica

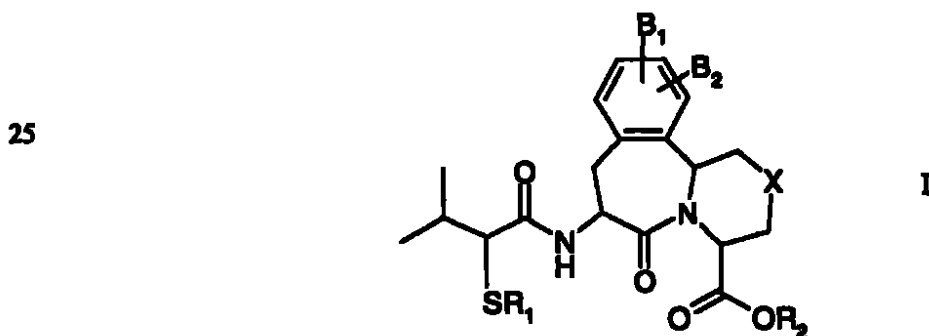
10 fisiológicas normales.

La patente de EE.UU. 5.430.145 describe derivados de mercaptoacetilamida tricíclicos, útiles como inhibidores de ECA y EPN. La presente invención se refiere a compuestos específicos cubiertos por la memoria descriptiva genérica de la patente de EE.UU. 5.430.155, que han mejorado sorprendentemente las propiedades de ADME

15 (absorción, distribución, metabolismo y excreción) sobre los compuestos ejemplificados en aquella.

### SUMARIO DE LA INVENCION

20 Consecuentemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



30

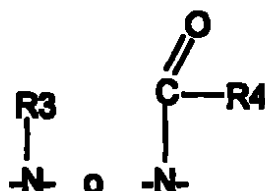
en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o un grupo acilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno; -CH<sub>2</sub>O-C(O)C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; arilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); o difenilmetilo;

35 X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en la que n es un entero 0 o 1, -S-, -O-,

-3-

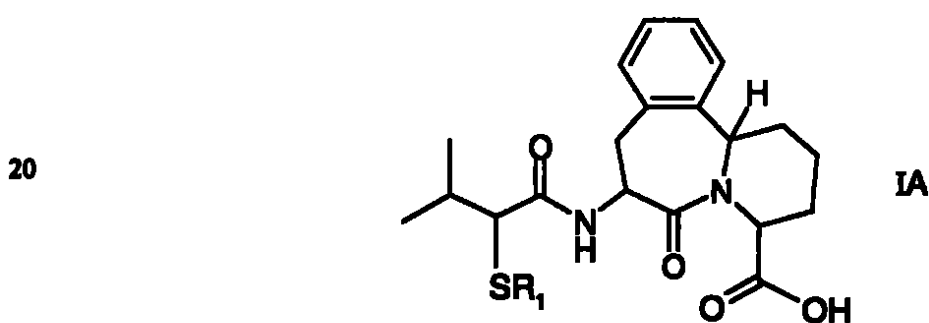


en la que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y  $\text{R}_4$  es  $\text{-CF}_3$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

$\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$ , son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, u  $\text{-OR}_5$ , en la que  $\text{R}_5$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), o en la que  $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$  están unidos a átomos de carbono adyacentes, pudiendo tomarse  $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$  conjuntamente con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de benceno o metilendioxi.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que  $\text{R}_1$  es acetilo. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que  $\text{R}_1$  es hidrógeno. En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que  $\text{R}_2$  es hidrógeno. En otra realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que  $\text{B}_1$  y/o  $\text{B}_2$  son hidrógeno. En aún otra realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que  $\text{X}$  es  $\text{-CH}_2$ .

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA:

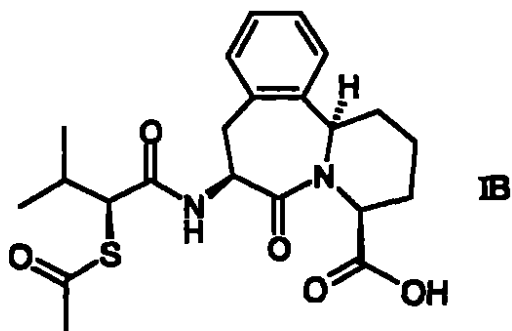


25 en la que  $\text{R}_1$  es acetilo o hidrógeno.

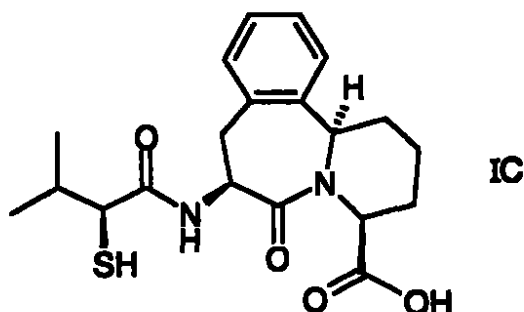
La estructura de realizaciones preferidas según la presente invención son compuestos de fórmulas IB y IC que figuran a continuación:

-4-

5



10



15

Los compuestos de fórmula I, incluidos compuestos de fórmulas IA, IB y IC, son especialmente útiles como inhibidores dobles de la ECA y la EPN.

Consecuentemente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora efectiva de la ECA y/o la EPN, de un compuesto de fórmula I mezclado o asociado de otro modo con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal y como se usa aquí, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena hidrocarbonada monovalente, lineal o ramificada, de uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono e incluye grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y similares. El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, monovalente, lineal o ramificada, de uno a diez átomos de carbono e incluye grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo y similares.

35

Tal y como se usa aquí "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por metilendioxi,

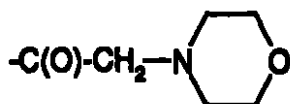
hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor y cloro. Dentro del alcance del término "aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" están fenilmetil(bencilo), feniletilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo y p-clorobencilo.

Tal y como se usa aquí, "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un sustituyente monovalente que está formado por una cadena alquímica lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono unida a través de un átomo de oxígeno de un grupo éter y que tiene su enlace de valencia libre del oxígeno del grupo éter e incluye grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Tal y como se usa aquí, "heterociclo" significa cualquier resto de anillo cerrado en el que uno o más de los átomos del anillo son un elemento distinto del carbono e incluye, pero no está limitado a, los siguientes: piperidinilo, piridinilo, isoxazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, bencimidazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 1,3-benzodioxolilo, tetrahydropiranilo, imidazolilo, tetrahidrotienilo, piranilo, dioxanilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazinilo, oxazolilo, purinilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Tal y como se usa aquí "halógeno" o "Hal" se refiere a un miembro de la familia del flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal y como se usa aquí, "grupo acilo" se refiere a grupos acilo alifáticos y aromáticos y a aquellos derivados de compuestos heterocíclicos. Por ejemplo, el grupo acilo puede ser un grupo alcanolilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o inferior, como formilo o acetilo, un grupo aroilo, como benzolilo, o un grupo acilo heterocíclico que comprende uno o más de los heteroátomos O, N y S, como el grupo



25

Tal y como se usa aquí, "estereoisómero" es un término general usado para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye isómeros especulares (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans o E/Z), e isómeros de compuestos con más de un centro quiral, que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros).

Tal y como se usan aquí, "R" y "S" se usan como se usan normalmente en química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (derecha) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de las prioridades de grupo en la dirección de las agujas del reloj (de la más elevada a la segunda más baja), cuando se miran a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad inferior. El término "S" (izquierda) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de las prioridades de grupo contraria a la dirección de las agujas del reloj (del

35

más elevado al segundo más bajo) cuando se miran a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad inferior. La prioridad de los grupos está basada en reglas de secuencia en las que la prioridad se basa primero en el número atómico (en orden de número atómico decreciente). Un listado y discusión de prioridades está contenido en *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewis N. Mander, editores, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, 1994.

Además del sistema (R)-(S), el sistema más antiguo D-L se puede usar también aquí para indicar la configuración absoluta, especialmente en referencia a los aminoácidos. En este sistema, una fórmula de proyección de Fischer se orienta de forma que el carbono número 1 de la cadena principal está en la parte superior. El prefijo "D" se usa para representar la configuración absoluta del isómero en el que el grupo funcional (determinante) está en el lado derecho del carbono del centro quiral y "L", para aquella del isómero en el que el grupo funcional está en la izquierda.

Tal y como se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" significa cualquier tratamiento, incluyendo pero no limitado a paliar síntomas, eliminar la causalidad de los síntomas bien de forma temporal o permanente, o evitar o ralentizar la aparición de síntomas y la progresión de la citada enfermedad, alteración o estado.

Tal y como se usa aquí, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente como un mamífero que está aquejado de una enfermedad, alteración o estado específico. Se sobreentiende explícitamente que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, ganado ovino y seres humanos, son ejemplos de animales incluidos en el alcance del significado del término.

Tal y como se usa aquí, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" quiere decir que se aplica a cualquier sal, bien previamente conocida o descubierta en el futuro, que se usa por un técnico en la materia, que es una sal de adición orgánica o inorgánica, atóxica, la cual es adecuada para uso como producto farmacéutico. Bases ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos como hidróxidos de sodio, potasio, calcio o magnesio; amoníaco o aminas alifáticas, cíclicas o aromáticas, como metilamina, dimetilamina, trietilamina, dietilamina, isopropildietilamina, piridina y picolina. Ácidos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y similares, y ácidos carboxílicos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaléico y dihidroximaléico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antranílico, cinámico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, mandélico y similares, y ácidos sulfónicos orgánicos, como ácidos metanosulfónicos y p-toluenosulfónicos.

-7-

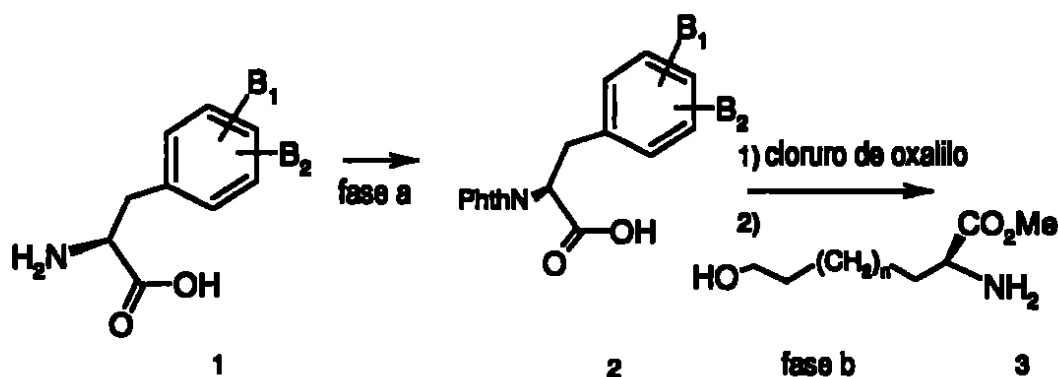
Tal y como se usa aquí, "vehículo farmacéutico" se refiere a excipientes farmacéuticos conocidos, útiles en la formulación de compuestos farmacéuticamente activos para administración, y que son prácticamente atóxicos y no sensibilizantes bajo las condiciones de uso. La proporción exacta de estos excipientes se determina mediante la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto activo, la vía de administración elegida, así como la práctica farmacéutica estándar.

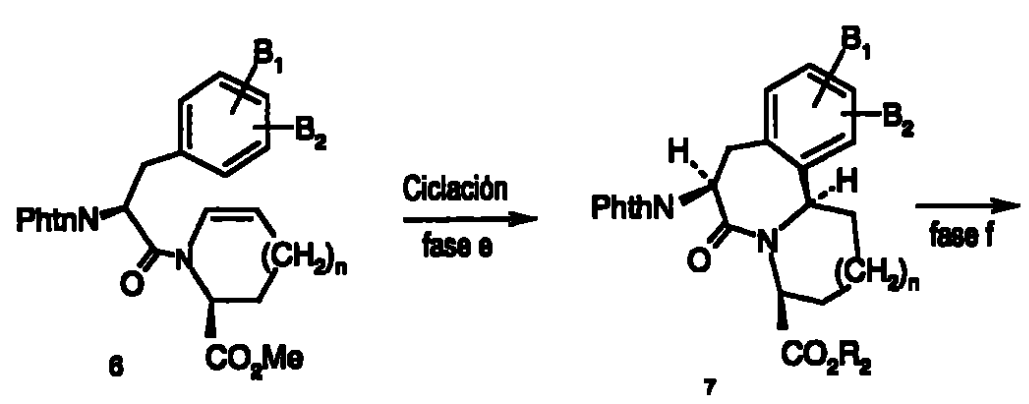
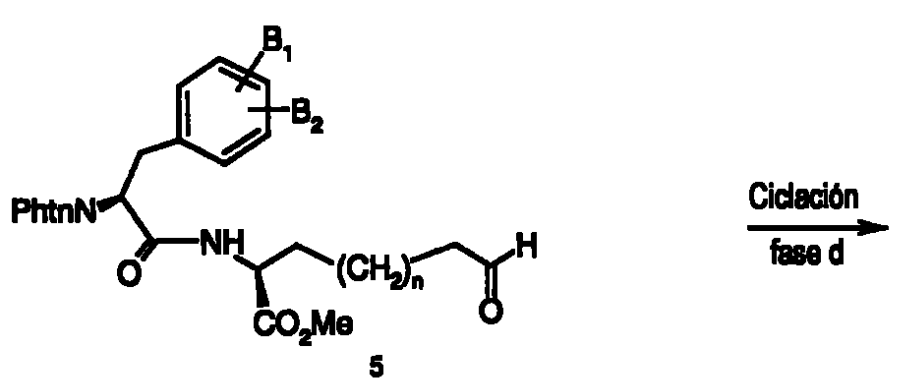
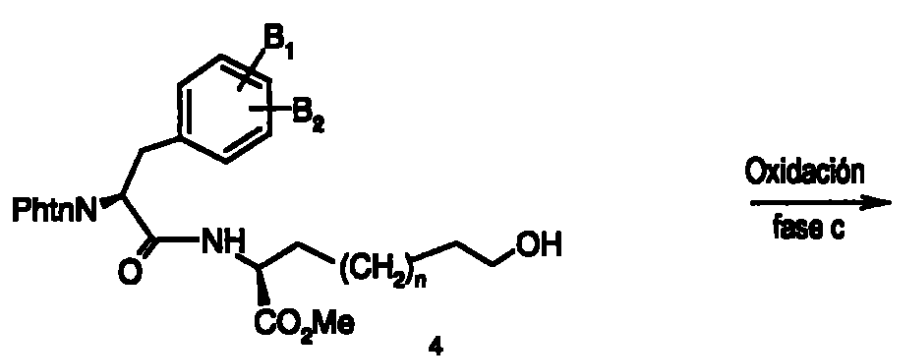
### SÍNTESIS QUÍMICA

Los compuestos según la presente invención se pueden preparar como sigue.

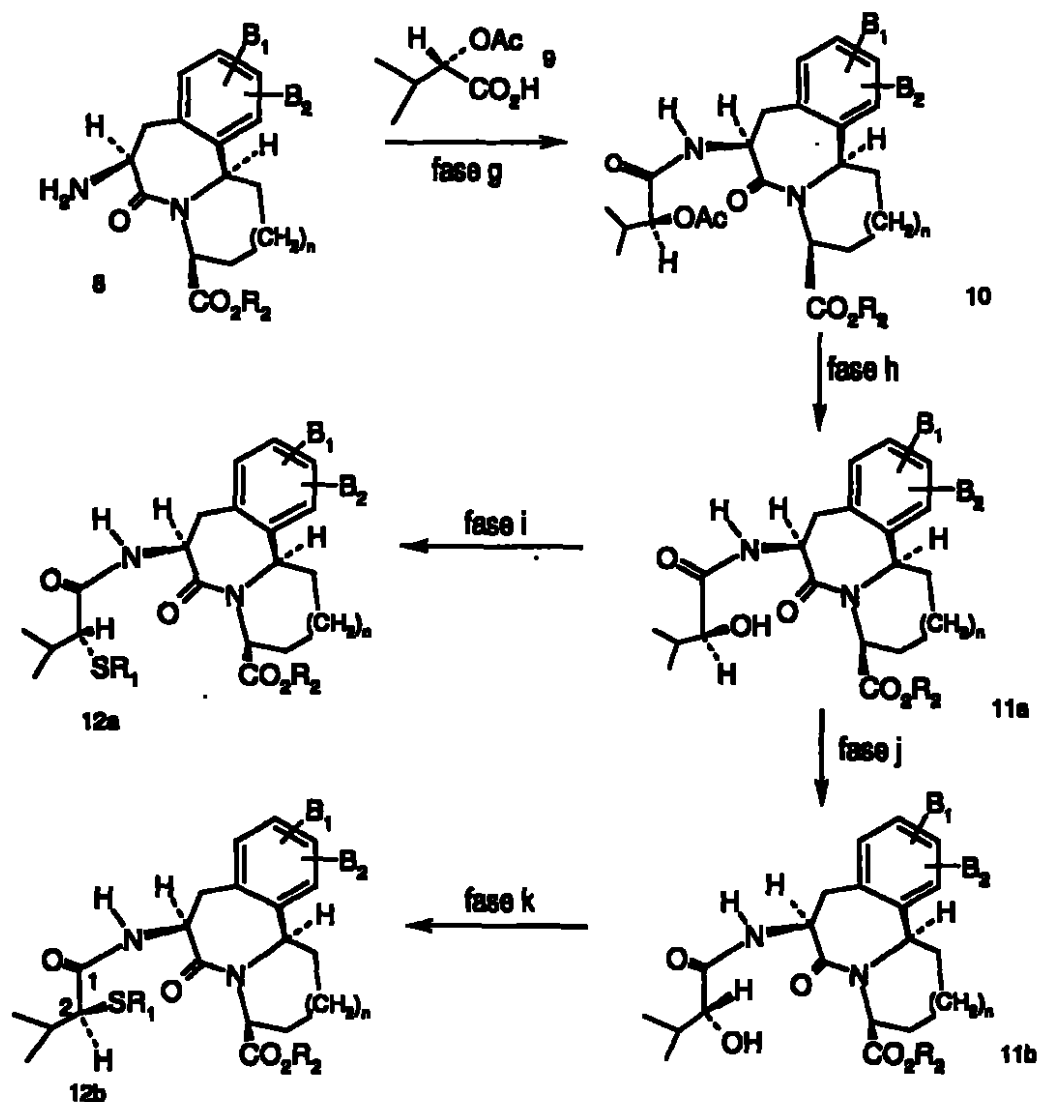
El resto tricíclico de los compuestos de la fórmula I se puede preparar utilizando procedimientos y técnicas bien conocidos y valorados por un técnico medio en la materia. La patente de EE.UU. 5.430.145 describe ejemplos de procedimientos adecuados y el contenido de este documento se incorpora aquí mediante referencia. Uno de tales procedimientos, como se ilustra en el esquema A, se describe debajo:

Esquema A





-9-



- $R_1 = COCH_3, CPh$   
 5  $R_2 = CHPh_2$

En la fase a se puede preparar el apropiado derivado de (S)-fenilalanina bloqueado con ftalimida de estructura 2, haciendo reaccionar el derivado de (S)-fenilalanina apropiado de estructura 1 con anhídrido ftálico en un disolvente aprótico adecuado, como dimetilformamida.

En la fase b, el derivado de (S)-fenilalanina apropiado bloqueado con ftalimida de estructura 2 se puede convertir en el correspondiente cloruro de ácido, a continuación se hace reaccionar con el éster metílico de aminoácido apropiado de estructura 3 en una reacción de acoplamiento. Por ejemplo, el derivado de (S)-fenilalanina apropiado

bloqueado con ftalimida de estructura 2 se puede hacer reaccionar con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico adecuado, como cloruro de metileno. El cloruro de ácido resultante se puede acoplar a continuación con el éster metílico de aminoácido apropiado de estructura 3 usando una base adecuada, como N-metilmorfolina en un disolvente  
5 aprótico adecuado, como dimetilformamida, para producir el derivado apropiado de éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-aminoácido de estructura 4.

En la fase c, la funcionalidad hidroximetileno del derivado apropiado de éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-aminoácido de estructura 4 se puede oxidar al aldehído apropiado de estructura 5, mediante técnicas de oxidación bien conocidas y valoradas en  
10 la técnica. Por ejemplo, la funcionalidad hidroximetileno del derivado apropiado de éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-aminoácido de estructura 4, se puede oxidar al aldehído apropiado de estructura 5 mediante una oxidación de Swern usando cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en un disolvente aprótico adecuado, como cloruro de metileno.

En la fase d, el aldehído apropiado de estructura 5 se puede ciclar a la enamina  
15 apropiada de estructura 6, mediante catálisis ácida. Por ejemplo, el aldehído apropiado de estructura 5 se puede ciclar a la enamina apropiada de estructura 6 mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico adecuado, como cloruro de metileno.

En la fase e, la enamina apropiada de estructura 6 se puede convertir en el compuesto tricíclico correspondiente de estructura 7, mediante una reacción de Friedel-Crafts catalizada por un ácido. Por ejemplo, la enamina apropiada de estructura 6 se  
20 puede convertir en el compuesto tricíclico correspondiente de estructura 7 mediante tratamiento con una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico y anhídrido trifluoroacético, en un disolvente aprótico adecuado, como cloruro de metileno.

En la fase e puede ser necesario reesterificar la funcionalidad carboxilo, debido a  
25 las condiciones del tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento del producto bruto con bromodifenilmetano en un disolvente aprótico adecuado, como dimetil-formamida, junto con una base no nucleófila, como carbonato de cesio, se puede usar para producir el correspondiente éster difenilmetílico.

En la fase f, el grupo protector de ftalimida del compuesto tricíclico apropiado de  
30 estructura 7 se puede eliminar utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el grupo protector de ftalimida del compuesto tricíclico apropiado de estructura 7 se puede eliminar usando monohidrato de hidracina en un disolvente prótico adecuado como metanol, para producir el compuesto amino correspondiente de estructura 8.

35 En la fase g se puede preparar el compuesto (S)-acetato apropiado de estructura 10, haciendo reaccionar el compuesto amino apropiado de estructura 8 con el (S)-acetato apropiado de estructura 9. Por ejemplo, el compuesto amino apropiado de estructura 8

se puede hacer reaccionar con el compuesto (S)-acetato apropiado de estructura 9, en presencia de un reactivo de acoplamiento, como EEDQ (1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina), DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida) o dietilcianofosfonato en un disolvente aprótico adecuado, como cloruro de metileno, para producir el compuesto (S)-acetoxi apropiado de estructura 10.

En la fase h, la funcionalidad (S)-acetato del compuesto amida apropiado de estructura 10 se puede hidrolizar al correspondiente (S)-alcohol de estructura 11a con una base, como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes adecuada, como tetrahidrofurano y etanol.

En la fase i, la funcionalidad (S)-alcohol del compuesto amida apropiado de estructura 11a se puede convertir en el correspondiente (R)-tioacetato o (R)-tiobenzoato de estructura 12a. Por ejemplo, el (S)-alcohol apropiado de estructura 11a se puede tratar con ácido tiolacético en una reacción de Mitsunobu, usando trietilfosfina y DIAD (diisopropilazodicarboxilato) en un disolvente aprótico adecuado, como tetrahidrofurano.

En la fase j, la funcionalidad (S)-alcohol del compuesto amida apropiado de estructura 11a se puede convertir en el correspondiente (R)-alcohol de estructura 11b. Por ejemplo, el (S)-alcohol apropiado de estructura 11a se puede tratar con ácido acético en una reacción de Mitsunobu, usando trietilfosfina y DIAD en un disolvente aprótico adecuado, como tetrahidrofurano. El (R)-acetato resultante se puede hidrolizar después con una base adecuada, como hidróxido de litio.

En la fase k, la funcionalidad (R)-alcohol del compuesto amida apropiado de estructura 11b se puede convertir en el (S)-tioacetato o (S)-tiobenzoato correspondiente de estructura 12b. Por ejemplo, el (R)-alcohol apropiado de estructura 11b se puede tratar con ácido tiolacético en una reacción de Mitsunobu, usando trietilfosfina y DIAD en un disolvente aprótico adecuado, como tetrahidrofurano.

Como se resume en la Tabla 1, los grupos  $R_1$  y  $R_2$  en los compuestos de estructuras 12a y 12b se pueden manipular utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos y valorados por el técnico medio en la materia, para producir los correspondientes productos de estructuras 13a-14a y 13b-14b.

Por ejemplo, la funcionalidad éster difenilmetílico del compuesto apropiado de estructura 12a se puede eliminar usando ácido trifluoroacético, para producir el compuesto de ácido carboxílico apropiado de estructura 13a. De forma similar, la funcionalidad éster difenilmetílico del compuesto apropiado de estructura 12b se puede eliminar usando ácido trifluoroacético para producir el compuesto de ácido carboxílico de estructura 13b.

La funcionalidad (R)-tioacetato o (R)-tiobenzoato del compuesto apropiado de estructura 13a se puede eliminar con hidróxido de litio en una mezcla disolvente

adecuada, como tetrahidrofurano y etanol, para dar el compuesto (R)-tio apropiado de estructura 14a. De forma similar, la funcionalidad (S)-tioacetato o (S)-tobenzoato del compuesto apropiado de estructura 13b se puede eliminar con hidróxido de litio en una mezcla disolvente adecuada, como tetrahidrofurano y etanol, para producir el compuesto (S)-tio apropiado de estructura 14b.

TABLA 1

| MANIPULACIÓN DE R <sub>1</sub> Y R <sub>2</sub> |                          |                |
|-------------------------------------------------|--------------------------|----------------|
| Compuesto                                       | R <sub>1</sub>           | R <sub>2</sub> |
| 13a y 13b                                       | COCH <sub>3</sub> o COPh | H              |
| 14a y 14b                                       | H                        | H              |

Aunque los procedimientos generales resumidos en el Esquema A muestran la preparación de los compuestos de fórmula I en los que el grupo -COOR<sub>2</sub> es de configuración (S), los compuestos de fórmula I en los que el grupo -COOR<sub>2</sub> es de configuración (R) se pueden preparar mediante procedimientos análogos, sustituyendo el (S)-éster metílico de aminoácido por el (R)-éster metílico de aminoácido de estructura 3 en la fase b.

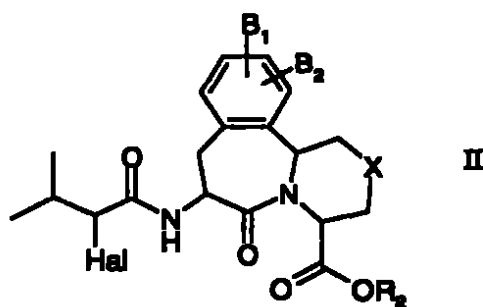
Las materias primas para uso en los procedimientos sintéticos generales resumidos en el Esquema A están fácilmente disponibles para un técnico medio en la materia. Por ejemplo, ciertas materias primas de (R) y (S)-carboxi acetato o benzoato de estructura 9 se pueden preparar mediante reducción estereoselectiva de los compuestos de piruvato correspondientes con boranos de tipo alpino, como se describe en *J. Org. Chem.* **47**, 1606 (1982), *J. Org. Chem.* **49**, 1316 (1984), y *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 1531 (1984), seguido de tratamiento del alcohol resultante con anhídrido acético o anhídrido benzoico, para producir los compuestos (R)- o (S)-carboxi acetato o benzoato correspondientes de estructura 9.

Alternativamente, ciertos compuestos tricíclicos de estructura 7 se pueden preparar como se describe en la solicitud de patente europea EP 249.223 A.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I anterior, que comprende:  
hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

-13-

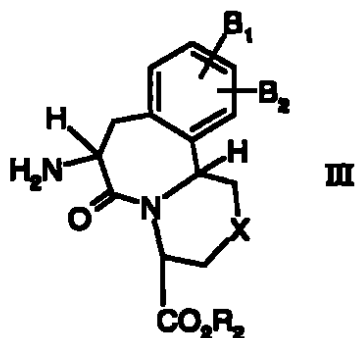
5



10 en la que  $R_2$ ,  $X$ ,  $B_1$  y  $B_2$  son como se definieron previamente y Hal es halógeno, con un compuesto de fórmula  $R_1SH$ , en la que  $R_1$  es tal y como se definió previamente, en presencia de una base, como un carbonato de metal alcalino.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula II, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III

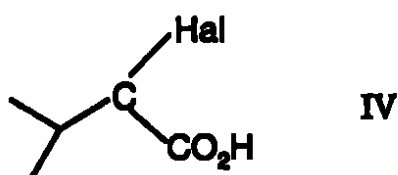
15



20

25 en la que  $R_2$ ,  $X$ ,  $B_1$  y  $B_2$  son tal y como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula IV

30

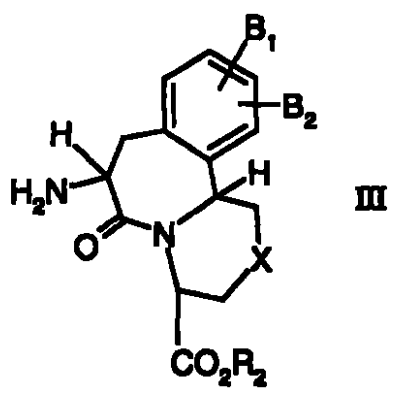


en la que Hal es halógeno.

35 Un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula I según la presente invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III

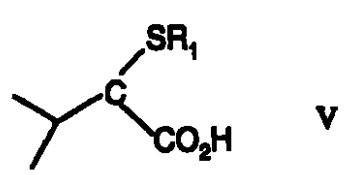
5

10



en la que  $R_2$ , X,  $B_1$  y  $B_2$  son tal y como se definieron previamente, con un compuesto de fórmula V

15



20 en la que  $R_1$  es tal y como se definió anteriormente.

En el último procedimiento, el compuesto amino apropiado de fórmula III se puede hacer reaccionar con el (S)- o (R)-tioacetato apropiado de fórmula V para producir el (S) o (R)-tioacetato correspondiente, respectivamente, de fórmula I, como se describió previamente en el Esquema A, fase g.

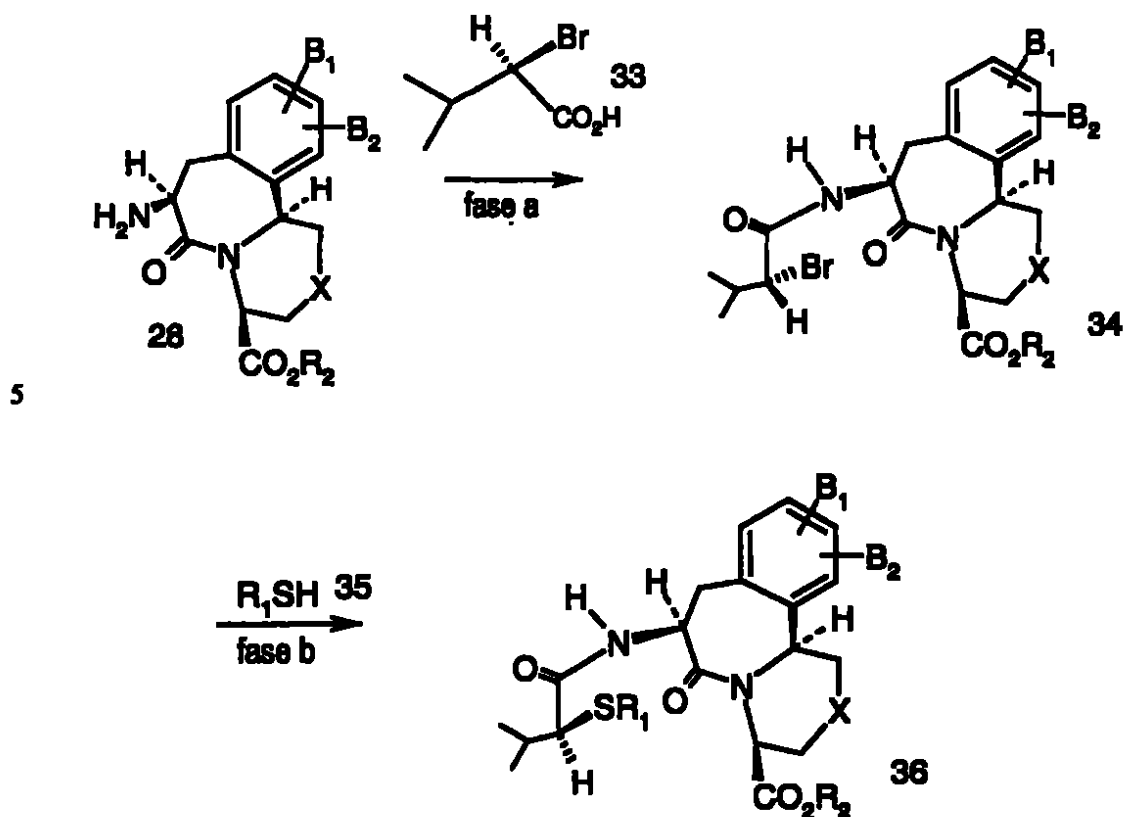
25

El Esquema B proporciona otro procedimiento sintético general para preparar compuestos de fórmula I.

30

35

## Esquema B



$R_1 = COCH_3, CPh$

10  $X = O, S, NH$  o  $(CH_2)_n$

$n = 0$  o  $1$

15 En la fase a, el compuesto amino apropiado de estructura 28, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se hace reaccionar con el (R)-bromoácido apropiado de estructura 33, para producir el compuesto (R)-bromoamida correspondiente, de estructura 34, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, bajo condiciones similares a las descritas previamente en el Esquema A, fase g.

20 Alternativamente, el compuesto amino apropiado de estructura 28, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se hace reaccionar con el (S)-bromoácido apropiado, para producir la (S)-bromoamida correspondiente, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, o el compuesto amino apropiado de estructura 28, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se hace reaccionar con la mezcla enantiomérica apropiada del bromoácido, para producir la mezcla diastereoisómera

correspondiente de la bromoamida, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, como se describió previamente en el Esquema A, fase g.

En la fase b, la funcionalidad (R)-bromo del compuesto (R)-bromoamida apropiado de estructura 34, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se convierte en el (S)-tioacetato o (S)-tobenzoato correspondiente de estructura 36, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1.

Alternativamente, la funcionalidad (S)-bromo de la (S)-bromoamida apropiada, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se convierte en el (R)-tioacetato o (R)-tobenzoato correspondiente, en el que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1.

Por ejemplo, el compuesto (R)-bromoamida apropiado de estructura 34, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se hace reaccionar con ácido tiolacético o ácido tiobenzoico de estructura 35, en presencia de una base, como carbonato de cesio o sodio. Los reaccionantes se ponen en contacto normalmente en un disolvente orgánico adecuado, como una mezcla de dimetilformamida y tetrahidrofurano. Los reaccionantes se agitan normalmente conjuntamente a temperatura ambiente, durante un período de tiempo que varía de 1 a 8 horas. El (S)-tioacetato o (S)-tobenzoato resultante de estructura 36, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se recupera desde la zona de reacción mediante métodos extractivos, como se conoce en la técnica. Se puede purificar mediante cromatografía.

Alternativamente, la funcionalidad bromo de la mezcla diastereoisómera apropiada de bromoamidas descrita antes, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1, se convierte en la mezcla diastereoisómera correspondiente de compuestos tioacetato o tiobenzoato, en la que X es O, S, NH o  $(CH_2)_n$ , en la que n es 0 o 1.

Aunque el Esquema B proporciona la preparación de compuestos de fórmula I, en la que el resto tricíclico tiene una funcionalidad 4-carboxilo de configuración (S) cuando por ejemplo X es  $-CH_2$ , los compuestos de fórmula I, en la que la funcionalidad carboxilo es de configuración (R) se pueden preparar sustituyendo el compuesto (4R)-carboxilamino apropiado por el compuesto amino de estructura 28, cuya preparación se describe en el Esquema A.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los siguientes Ejemplos presentan síntesis típicas como se describen en el Esquema B. Estos ejemplos se entienden sólo como ilustrativos y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la presente invención. Tal y como se usan aquí, los siguientes términos tienen los significados indicados: "g" se refiere a gramos; "mmol" se refiere a milimoles; "ml" se refiere a mililitros; "°C" se refiere a grados Celsius.

**Ejemplo 1**

**Preparación de ácido (R)-2-bromo-3-metilbutanoico (estructura 33)**

5

Se añadió nitrato sódico (6,90 g, 100 mmol) en 50 ml de agua a una solución enfriada de D-valina (12,7 g, 100 mmol) en 100 ml de ácido sulfúrico 2,5 N y HBr al 49% (33 g, 200 mmol) a -10°C, durante un período de 30 minutos. Se mantuvo la agitación entre -5°C y -10°C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se extrajo con 2 x 150 ml de cloruro de metileno, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para producir un aceite ámbar claro (9,7 g, 50%, 53,6 mmol).

**Ejemplo 2**

15

Preparación de éster difenilmetílico del ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(S)-acetil-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

20

Esquema B, fase a: éster difenilmetílico de ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(R)-bromo-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

25

Se disolvieron ácido (R)-2-bromo-3-metilbutanoico (900 mg, 5,0 mmol) y éster difenilmetílico del ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico (1,76 g, 4,0 mmol), en cloruro de metileno seco (5 ml) y se trataron con EDC (1,0 g, 5,0 mmol) a 25°C durante 2 horas. Tras 18 horas, sólo quedaba una traza de éster difenilmetílico del ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (75 ml), se lavó con ácido clorhídrico al 10% y se saturó con hidrógenocarbonato sódico. La mezcla se secó después (MgSO<sub>4</sub>), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para producir el compuesto del epígrafe (C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Br) (2,4 g, 4,0 mmol).

30

35

Esquema B, fase b: éster difenilmetílico del ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(S)-acetil-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.

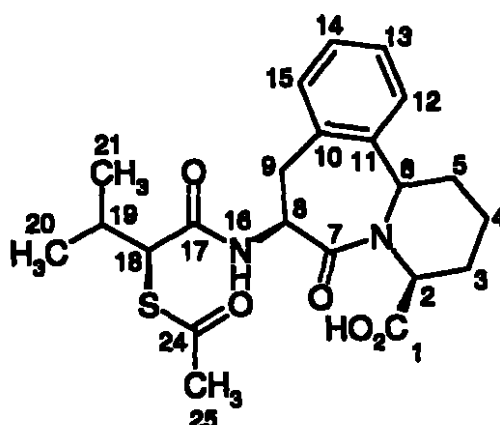
-18-

Se disolvieron ácido tiolacético (456 mg, 6,0 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 3,0 mmol) en metanol (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se evaporaron hasta la sequedad. El producto evaporado de la fase a (4,0 mmol), disuelto en 5 ml de dimetilformamida seca, se añadió a la mezcla, seguido de agitación en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y salmuera, se lavó con HCl al 10% e hidrógenocarbonato sódico saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y concentró para dar el producto bruto (2,2 g) en forma de una espuma amarilla clara. El producto se disolvió en cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 25%/hexano) sobre 200 ml de sílice usando acetato de etilo al 20%. Las fracciones se combinaron y concentraron para producir el compuesto éster del epígrafe (2,15 g).

### Ejemplo 3

Preparación del ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]]-7-[[2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobut-2il]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-plrido[2,1a][2]benzazapina-4-carboxílico

El producto bruto producido en el Ejemplo 2 (3,5 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (6,0 mmol) y anisol (1,0 ml), se enfrió hasta -50°C y se trató con ácido trifluoroacético (6,0 ml). La mezcla se dejó calentar hasta 25°C, se agitó durante 2 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía (1:1 acetato de etilo/hexano más ácido acético al 1%), para producir el compuesto del epígrafe.



Peso Molecular = 432,54  
Fórmula Molecular = C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

-19-

Los datos de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN para MDL 107688 (DMSO- $d_6$ , 300K, numeración no según las reglas de la IUPAC)

| Posición | $^{13}\text{C}$ (ppm) | $^1\text{H}$ (ppm) |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 1        | 171,79                | -                  |
| 1-COOH   | -                     | 12,07              |
| 2        | 50,53                 | 4,99 m             |
| 3        | 24,98                 | 2,21 m, 1,69 m     |
| 4        | 18,93                 | 1,67 m, 1,67 m     |
| 5        | 24,69                 | 2,38 m, 1,92 m     |
| 6        | 49,78                 | 5,60               |
| 7        | 171,37                | -                  |
| 8        | 48,10                 | 5,60               |
| 9        | 35,60                 | 3,22 dd, 2,97 dd   |
| 10       | 136,72                | -                  |
| 11       | 136,89                | -                  |
| 12       | 124,83                | 7,19 d             |
| 13       | 125,21                | 7,08 t             |
| 14       | 126,67                | 7,13 t             |
| 15       | 130,10                | 7,07 d             |
| 16       | -                     | 8,33 d             |
| 17       | 169,11                | -                  |
| 18       | 53,82                 | 4,12 d             |
| 19       | 30,69                 | 2,14 m             |
| 20*      | 20,18                 | 0,99 d             |

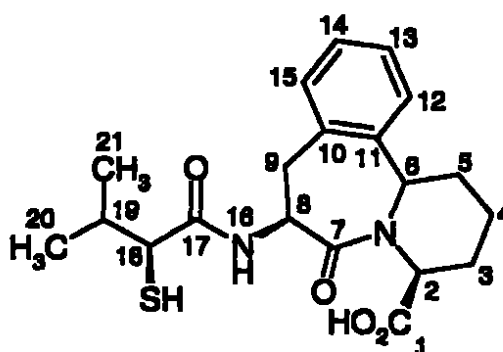
-20-

|                                                              |        |        |
|--------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 21*                                                          | 19,29  | 0,94 d |
| 24                                                           | 194,36 | -      |
| 25                                                           | 30,34  | 2,36 s |
| * : no hay diferenciación clara entre la posición 20 y la 21 |        |        |

#### Ejemplo 4

##### 5 Preparación del ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12 $\beta$ ]]-7-[3-metil-1-oxo-2(S)-tobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

El producto obtenido en el Ejemplo 3 (75 mg, 0,17 mmol) se disolvió en 1,0 ml de metanol desgasificado en atmósfera de nitrógeno y se trató con hidróxido de litio (0,4 ml de una solución 1N). Tras agitación a 25°C durante 1,5 horas, la solución se concentró al vacío, se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (0,5 ml de una solución 1N). El producto resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (55 mg, 0,14 mmol, 83%).



Peso Molecular = 390,50

25 Fórmula Molecular = C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

Datos de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN para MDL 108048 (DMSO-d<sub>6</sub>, 300K, numeración no según las reglas de la IUPAC)

30

-21-

| Posición                                                | $\Delta (^{13}\text{C})$ | m<br>( $^{13}\text{C}$ ) | $\delta (^1\text{H})$ | $^n\text{J}_{\text{CH}}$   |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------|
| 1                                                       | 171,86                   | s                        | -                     | 1,68                       |
| 2                                                       | 50,63                    | d                        | 4,98                  | 5,60, 1,68                 |
| 3                                                       | 25,04                    | t                        | 2,23, 1,68            | 4,98, 1,65                 |
| 4                                                       | 17,00                    | t                        | 1,65                  | 4,98, 1,91, 1,68, (5,60)   |
| 5                                                       | 24,77                    | t                        | 2,38, 1,91            | 5,60, 1,65                 |
| 6                                                       | 49,95                    | d                        | 5,60                  | 7,19, 4,98, 1,91           |
| 7                                                       | 171,55                   | s                        | -                     | 5,63, 3,25, 2,97           |
| 8                                                       | 47,89                    | d                        | 5,632                 | 3,25, 2,97                 |
| 9                                                       | 36,05                    | t                        | 3,25, 2,97            | 7,07, 5,63                 |
| 10                                                      | 136,86*                  | s                        | -                     | 3,25, 2,97, 5,63, 7,19     |
| 11                                                      | 138,82*                  | s                        | -                     | 5,63, 7,08, 3,25, 2,97     |
| 12                                                      | 124,87                   | d                        | 7,185                 | 7,13, 5,60, (3,25), (2,97) |
| 13                                                      | 125,31                   | d                        | 7,084                 | 7,07, (3,25), (2,97)       |
| 14                                                      | 126,70                   | d                        | 7,127                 | 7,19                       |
| 15                                                      | 130,11                   | d                        | 7,073                 | 7,08, 3,25, 2,97           |
| 16                                                      | NH                       | -                        | 8,30                  | 5,63                       |
| 17                                                      | 171,29                   | s                        | -                     | 8,30, 3,33, 1,94           |
| 18                                                      | 48,85                    | d                        | 3,326                 | 1,94, 0,98, 0,94           |
| 19                                                      | 32,46                    | d                        | 1,936                 | 3,33, 0,99, 0,94           |
| 20                                                      | 19,32                    | q                        | 0,987                 | 0,94, 1,94, 3,33           |
| 21                                                      | 20,58                    | q                        | 0,944                 | 0,99, 1,94, 3,33           |
| *: no hay diferencia clara entre la posición 20 y la 21 |                          |                          |                       |                            |

Los compuestos según la presente invención se pueden usar para tratar animales de sangre caliente o mamíferos, incluyendo ratones, ratas y seres humanos, que sufren estados de enfermedad como, pero no limitados a, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, insuficiencia renal y/o cirrosis.

**5            Una cantidad inhibidora efectiva de la ECA y la EPN de un compuesto de fórmula I es una cantidad que es efectiva para la inhibición de la ECA y la EPN, lo cual produce, por ejemplo, un efecto hipotensor.**

Se puede determinar fácilmente una dosis inhibidora efectiva de la ECA y la EPN de un compuesto de fórmula I mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la dosis efectiva, se consideran varios factores, incluyendo, pero no limitados a: la especie del animal; el tamaño, edad y salud general del animal; la enfermedad específica implicada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el régimen de dosificación seleccionado; y el uso de medicación concomitante.

Una cantidad inhibidora doble efectiva de la ECA y la EPN de un compuesto de fórmula I variará generalmente entre aproximadamente 0,01 miligramos por kilo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 20 mg/kg/día. Se prefiere una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg.

20 Al efectuar el tratamiento de un paciente, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en cantidades efectivas, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal y similares. Se prefiere generalmente la administración oral. Un técnico

25 en la materia de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración, dependiendo del estado de la enfermedad a tratar, la fase de la enfermedad y otras circunstancias relevantes.

## 30 FORMULACIONES

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas o medicamentos que se fabrican combinando los compuestos de fórmula I con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan mediante la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

**La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden**

una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, mezclada o asociada de otra forma con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas o medicamentos se preparan de forma bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el Ingrediente activo. Vehículos o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral o parenteral y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones o similares. Vehículos farmacéuticos y técnicas de formulación adecuados, se encuentran en textos estándar, como: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, decimonovena edición, Volúmenes 1 y 2, 1995, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, EE.UU., que se incorpora aquí mediante referencia.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible. Pueden estar incluidas en cápsulas de gelatina o comprimidas en forma de comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, los compuestos de fórmula I se pueden incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, chicles y similares. Estas preparaciones deberían contener al menos 4% del compuesto de Fórmula I, el ingrediente activo, pero puede variarse dependiendo de la forma particular y puede estar convenientemente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad del ingrediente activo presente en composiciones es tal que se obtendrá una forma de dosificación unitaria adecuada para administración.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener también uno o más de los siguientes adyuvantes: aglomerantes, como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes, como almidón o lactosa, agentes desintegrantes como ácido alginico, Primojel®, almidón de maíz y similares; lubricantes, como estearato de magnesio o Sterotex®; agentes desintegrantes como dióxido de silicio coloidal; y se pueden añadir agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina o agentes saborizantes, como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de dosificación unitaria pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como revestimientos. Así, los comprimidos o píldoras se pueden revestir con azúcar, goma laca u otros agentes de revestimiento entérico. Un jarabe puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y coloraciones y

saborizantes. Los materiales usados en la preparación de estas composiciones diversas deben ser farmacéuticamente puros y atóxicos en las cantidades usadas.

Para el propósito de la administración parenteral, los compuestos de Fórmula I se pueden incorporar en una solución o suspensión. Estas preparaciones deben contener al menos 0,1% de un compuesto de la invención, pero se puede variar para que esté entre 0,1 y aproximadamente 50% de su peso. La cantidad de ingrediente activo presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Las soluciones o suspensiones pueden incluir también uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos como alcohol bencilico o metil-paraben; antioxidantes, como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, como ácido etilen-diamina-tetraacético; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede estar incluida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiple hechos de vidrio o plástico.

Se sobreentiende, por supuesto, que los compuestos de Fórmula I pueden existir en diversas configuraciones isómeras, incluyendo estereoisómeros, así como configuraciones isómeras estructurales. Se sobreentiende, además, que la presente invención incluye los compuestos de Fórmula I en cada una de sus diversas configuraciones estructurales y estereoisómeras, como isómeros individuales y como mezclas de isómeros.

#### Métodos Biológicos y Resultados

Los nuevos compuestos de Fórmula I tienen una acción hipotensora intensa, de larga duración. Adicionalmente, en pacientes con insuficiencia cardíaca, los compuestos de Fórmula I incrementan el gasto cardíaco, reducen la presión diastólica terminal ventricular izquierda (LVEDP) e incrementan el flujo coronario. La actividad excepcionalmente potente de los compuestos según la Fórmula I se demuestra mediante los datos farmacológicos resumidos en la Figura 1.

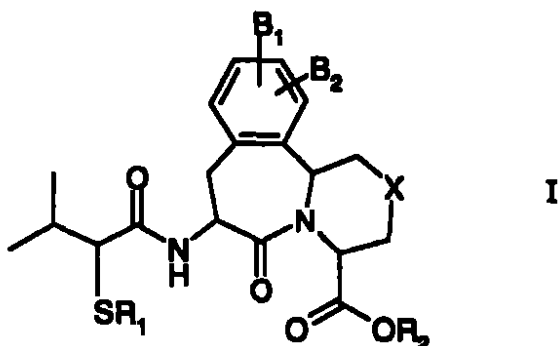
Los resultados de la Figura 1 muestran que hay una reducción significativamente mejorada de la presión sanguínea arterial media (MAP) a cada una de las dosis administradas en comparación con la misma dosis oral de MDL 100 240.

Los datos obtenidos de modelos con insuficiencia cardíaca congestiva en ratas mostraban también que los compuestos de fórmula I tenían efectos beneficiosos significativos sobre la función cardíaca, en comparación con compuestos conocidos. Por ejemplo, en estudios en los que se ensayaban MDL 100 240 y MDL 107 688 en ratas con

**insuficiencia cardiaca, se encontró una eficacia similar cuando MDL 707 686 se usaba a la mitad de la dosis de MDL 100 240.**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5

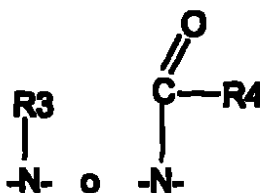
en la que,

$R_1$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , o un grupo acilo;

$R_2$  es hidrógeno,  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , un alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), arilo, aril-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) o difenilmetilo;

10

$X$  es  $-(\text{CH}_2)_n$ , en la que  $n$  es un entero 0 o 1,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,



15            en la que  $R_3$  es hidrógeno, un alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), y  $R_4$  es  $-\text{CF}_3$ , alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ ), arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ );

$B_1$  y  $B_2$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxilo u  $-\text{OR}_5$ , en la que  $R_5$  es alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) o, en la que,  $B_1$  y  $B_2$  están unidos a átomos de carbono adyacentes, pudiendo tomarse  $B_1$  y  $B_2$  conjuntamente con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de benceno o metilendioxo;

20

o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus estereoisómeros.

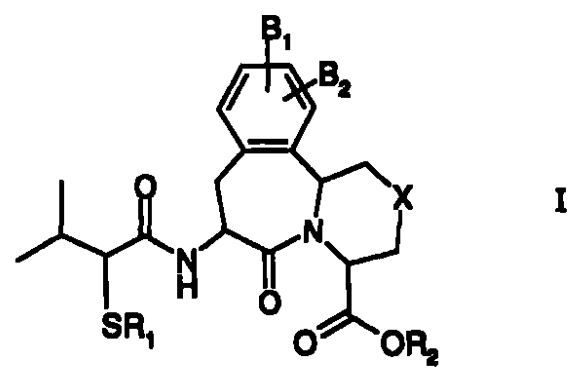
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $B_1$  y  $B_2$  son hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que X es  $-(CH_2)_n$  y n es 1.
4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sub>1</sub> es acetilo o hidrógeno.
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto es éster difenilmetílico del ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(R)-acetilto-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
6. El compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto es éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(S)-acetilto-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
7. El compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto es éster difenilmetílico del ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-metil-1-oxo-2(R)-tiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
8. El compuesto según la reivindicación 4, en el que el compuesto es éster difenilmetílico del ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-metil-1-oxo-2(S)-tiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
9. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sub>2</sub> es hidrógeno.
10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto es ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(R)-acetilto-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
11. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto es ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[2(S)-acetilto-3-metil-1-oxobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
12. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto es ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-metil-1-oxo-2(R)-tiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.
13. El compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto es ácido [4S-[4 $\alpha$ ,7 $\alpha$ (S),12b $\beta$ ]-7-[[3-metil-1-oxo-2(S)-tiobutyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.

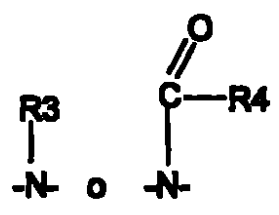
14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

5

10



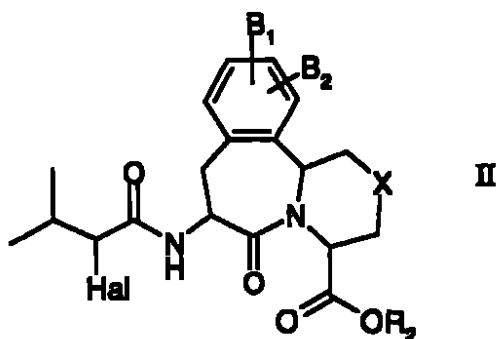
en la que,  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o un grupo acilo;  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno, -CH<sub>2</sub>O-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o  
 15 difenilmetilo;  
 X es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en la que n es un entero 0 o 1, -S-, -O-,



en la que R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y R<sub>4</sub> es -CF<sub>3</sub>,  
 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo o aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 20 B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno, hidróxi u -OR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es  
 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo o aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o, en la que, B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> están unidos a átomos de  
 carbono adyacentes, pudiendo tomarse B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> conjuntamente con dichos átomos de  
 carbono adyacentes para formar un anillo de benceno o metilendioxi;  
 que comprende la fase de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

-29-

5



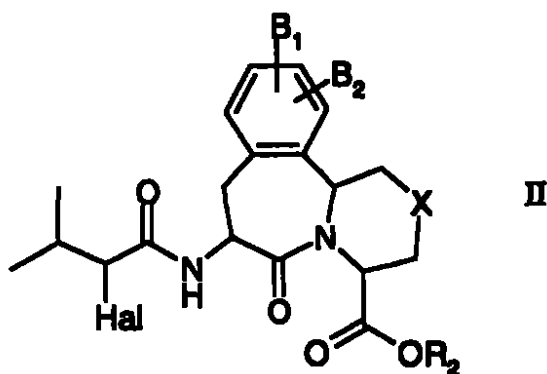
10

en la que Hal es halógeno,  
con un compuesto de fórmula  $R_1SH$ , en la que  $R_1$  es tal y como se definió previamente, en presencia de una base.

15

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula II:

20



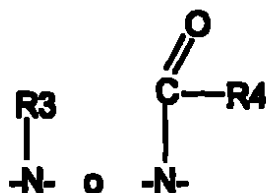
en la que

25

$R_1$  es hidrógeno,  $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ , o un grupo acilo;  
 $R_2$  es hidrógeno,  $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$ , un alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo, aril-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o difenilmetilo;  
 $X$  es  $-(CH_2)_n$ , en la que  $n$  es un entero 0 o 1,  $-S-$ ,  $-O-$ ,

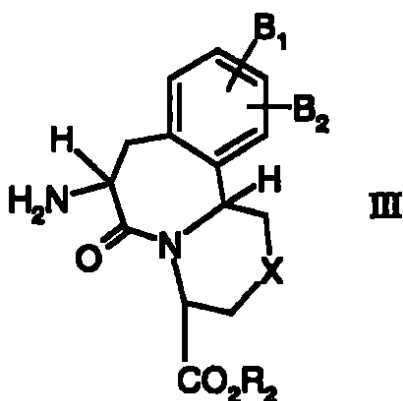
30

-30-

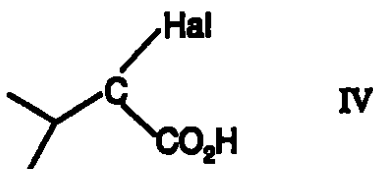


en la que  $\text{R}_3$  es hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), y  $\text{R}_4$  es  $\text{-CF}_3$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), arilo o aril-(alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

- $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxil u  $\text{-OR}_6$ , en la que  $\text{R}_6$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), arilo o aril-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o, en la que,  $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$  están unidos a átomos de carbono adyacentes, pudiendo tomarse  $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$  conjuntamente con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de benceno o metilendioxi; que comprende la fase de hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



en la que  $\text{R}_2$ , X,  $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$  son tal y como se definieron previamente con un compuesto de fórmula IV



en la que Hal es halógeno.

16. Un método para tratar un estado de enfermedad cardiovascular, que comprende

-31-

administrar a un paciente que necesita tratamiento para el mismo, una cantidad inhibidora terapéuticamente efectiva de enzima convertidora de angiotensina y endopeptidasa neutra, de un compuesto según la reivindicación 1.

5 17. El método según la reivindicación 16, en el que el estado de enfermedad es hipertensión.

18. El método según la reivindicación 16, en el que el estado de enfermedad es insuficiencia cardíaca congestiva.

10

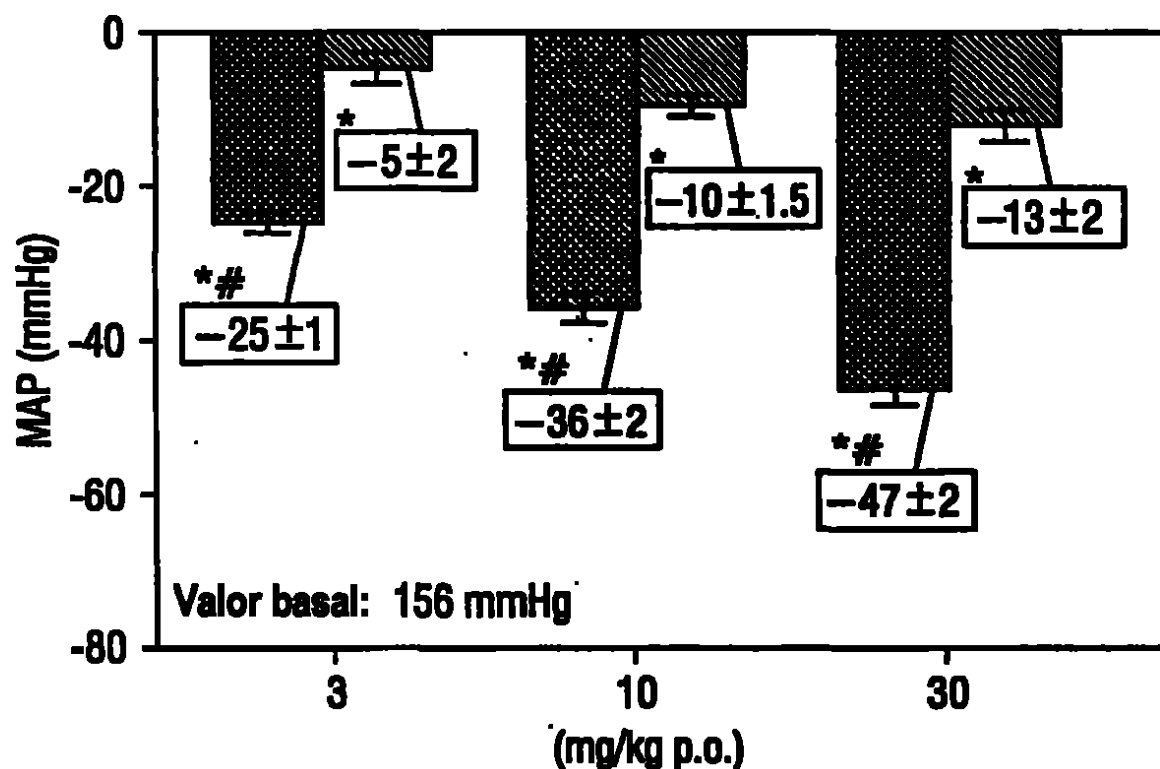
19. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se definieron en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un método para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende  
15 la fase de combinar uno o más de los compuestos como se definieron en la reivindicación 1 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

1/1

**Fig. 1**

**Reducción de presión sanguínea dependiente de dosis en  
SHR tras MDL 107.688 y MDL 100.240 oral - Medición Telemétrica**



n=6 / Grupo

\*p<0,05 vs Valor basal

#p<0,05 vs MDL 100 240

**MDL 107.688 es ácido [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$  (S), 12b $\beta$ ]]-7-[(2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.**

**MDL 100.240 es ácido [4S-[4 $\alpha$ , 7 $\alpha$  (S), 12b $\beta$ ]]-7-[(1-oxo-2(S)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico.**

**Certificación**

Esther González García  
a/c Elizaburu S. A.  
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid  
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810  
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Dña Esther González García  
Intérprete Jurada de Inglés  
certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al español  
de un documento redactado en inglés  
En Madrid a 6/9/05

FRMA

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

|                                                                                                   |                                                                                                                               |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>DEAV2001/0023</b>                                     | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416) |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/EP 02/ 03668</b>                                          | International filing date (day/month/year)<br><b>03/04/2002</b>                                                               | Priority date (day/month/year)<br><b>12/04/2001</b> |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>C07D471/04</b> |                                                                                                                               |                                                     |
| Applicant<br><b>AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH</b>                                               |                                                                                                                               |                                                     |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

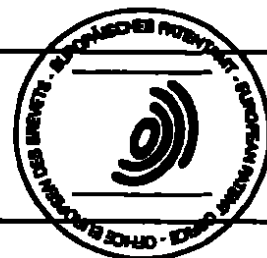
These annexes consists of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><b>31/10/2002</b>                                                                                                                                                                                       | Date of completion of this report<br><b>05/02/2003</b>                    |
| Name and mailing address of the IPEA/<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Authorized officer<br><b>TZSCHOPPE D A</b><br><br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No.PCT/EP 02/ 03668

**I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

**TRATADO DE COOPERACION EN PATENTES****PCT****REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL**

(Artículo 36 y Norma 70 PCT)

(Reporte fundamentado conforme a la notificación del Presidente de la Oficina Europea de Patentes publicada en el OJ11/2001)

Referencia del solicitante o abogado: DEAV2001/0023

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP 02/03668

Fecha de solicitud internacional: 03/04/2002

Fecha de prioridad: 12/04/2001

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o Clasificación Nacional e IPC: C07D471/04

Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE comprende en total 2 hojas incluyendo esta hoja de cubierta

   Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas del PCT).

Estos Anexos comprenden en total        hojas.

3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:
  - I   X   Base del reporte
  - II    Prioridad
  - III    No-establecimiento de opinión respecto la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
  - IV    Falta de unidad de la invención
  - V   X   Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la

aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones  
para apoyar dicha verificación

- VI     \_   Determinados documentos citados
- VII    \_   Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
- VIII   \_   Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud:

31/10/2002

Fecha de elaboración de este reporte:

05/02/2003

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes  
D-80298 Munich

Funcionario autorizado:

TZSCHOPPE D A

**REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL**

No. de referencia internacional PCT/EP 02/03668

**I. Base del reporte**

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud tal cual ella fue presentada originalmente.

**III. No-establecimiento de opinión respecto la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar una actividad inventiva, o ser aplicable industrialmente no ha sido objeto de el examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido sometidas a búsqueda (Artículo 17(2)(a) o (3) y Norma 66.1(e) PCT; ver también Reporte de Búsqueda Internacional).

**V. Verificación fundamentada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para sustentar esta verificación**

En la medida en que se llevó a cabo el examen preliminar internacional (ver punto III arriba), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional, se considera que la invención según ella se define en por lo menos algunas de las reivindicaciones que han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece satisfacer los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parece ser novedosa y/o involucra una actividad inventiva (ver Reporte de Búsqueda Internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las respectivas referencias a reivindicaciones).

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH  
Patent- und Lizenzabteilung  
Industriepark Höchst, Geb. K 801  
65926 Frankfurt  
ALLEMAGNE

|                                                                      |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>26 July 2002 (26.07.02)          | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>DEAV2001/0023               |                                                                        |
| International application No.<br>PCT/EP02/03668                      | International filing date (day/month/year)<br>03 April 2002 (03.04.02) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>12 April 2001 (12.04.01)             |
| Applicant<br>AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH                         |                                                                        |

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| <u>Priority date</u>      | <u>Priority application No.</u> | <u>Country or regional Office<br/>or PCT receiving Office</u> | <u>Date of receipt<br/>of priority document</u> |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 12 April 2001 (12.04.01)  | 60/283,305                      | US                                                            | 21 June 2002 (21.06.02)                         |
| 08 August 2001 (08.08.01) | 0119305.1                       | GB                                                            | 21 June 2002 (21.06.02)                         |

|                                                                                                                                  |                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer<br><br>Chantal AUMAITRE<br><br>Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|

# PCT

## REQUEST

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

PCT/EP 02 / 0 3 6 6 8

International Application No.

International Filing Date

(03.04.2002)

03 APR 2002

EUROPEAN PATENT OFFICE  
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum)

DEAV2001/0023

### Box No. I TITLE OF INVENTION

Mercaptoacetylarnide derivatives, a process for their preparation and their use

### Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH  
Brüningstraße 50  
65929 Frankfurt  
Germany

Telephone No.

(069) 305-7100

Facsimile No. (069) 357175

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:



all designated states



all designated states except the United States of America



the United States of America only



the states indicated in the Supplement Box

### Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

FLYNN, Gary A.  
9750 N. Cliff View Place  
85737 Tucson, Arizona  
USA

This person is:

☐ applicant only

☐ applicant and inventor

☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:



all designated states



all designated states except the United States of America



the United States of America only



the states indicated in the Supplement Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

### Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH  
Patent- und Lizenzabteilung  
Industriepark Höchst, Geb. K 801  
65926 Frankfurt

Telephone No.

(069) 305-7100

Facsimile No. (069) 357175

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

| Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>MEHDI, Shujaath<br/>43 N. 14th Avenue, Apartment 2<br/>Manville NJ 08835<br/>West Chester Ohio 45069<br/>USA</p> | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>K EHL, Jack Roger<br/>168 Aster Court<br/>Whitehouse Station, NJ 08889<br/>USA</p>                               | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>ANDERSON, Barbara Ann<br/>239 Forestwood Drive<br/>Cincinnati, OH 45216<br/>USA</p>                              | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>GERKEN, Manfred<br/>Lahnblick 13<br/>35041 Marburg<br/>GERMANY</p>                                               | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>JABLONKA, Bernd<br/>Im Wingert 5<br/>61440 Oberursel<br/>GERMANY</p>              | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>KLEEMANN, Heinz-Werner<br/>Mainstraße 29<br/>65474 Blöschhofshelm<br/>GERMANY</p> | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>LINZ, Wolfgang<br/>Huxelrebenweg 54<br/>55129 Mainz<br/>GERMANY</p>               | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>SEIZ, Werner<br/>Gartenstrasse 42<br/>60596 Frankfurt am Main<br/>GERMANY</p>     | <p><b>This person is:</b></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> <p>Applicant's registration No. with the Office</p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i><br>SEURING, Bernhard<br>Frankfurter Strasse 19<br>65719 Hofheim<br>GERMANY | <b>This person is:</b><br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input checked="" type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br>Applicant's registration No. with the Office |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>                                                                            | <b>This person is:</b><br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br>Applicant's registration No. with the Office            |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>                                                                            | <b>This person is:</b><br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br>Applicant's registration No. with the Office            |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>                                                                            | <b>This person is:</b><br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br>Applicant's registration No. with the Office            |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>                                                                            | <b>This person is:</b><br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br>Applicant's registration No. with the Office            |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | State <i>(that is, country)</i> of residence:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> All designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Box No.V DESIGNATION OF STATES***Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

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

**Regional Patent**

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

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

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

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

|                                |                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ..... | <input type="checkbox"/> ..... | <input type="checkbox"/> ..... |
| <input type="checkbox"/> ..... | <input type="checkbox"/> ..... | <input type="checkbox"/> ..... |

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

**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box

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

| Filing Date<br>of earlier application<br>(day/month/year) | Number of earlier<br>application                     | Where earlier application is:    |                                           |                                                |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                           |                                                      | National application:<br>country | Regional application:*<br>regional office | International application:<br>receiving office |
| Item(1)<br>12. April 2001<br>(12.04.2001)                 | 60/283,305 <sup>1</sup><br>[283305/00] <sup>11</sup> | US                               |                                           |                                                |
| Item(2)<br>8. August 2001<br>(08.08.2001)                 | 0119305.1                                            | GB                               |                                           |                                                |
| Item(3)                                                   |                                                      |                                  |                                           |                                                |
| Item(4)                                                   |                                                      |                                  |                                           |                                                |
| Item(5)                                                   |                                                      |                                  |                                           |                                                |

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

**Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

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

ISA / .....

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

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

**Box No. VIII DECLARATIONS**

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

Number of  
declarations

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

**Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING**

|                                                                                                                                                                                       |      |                                                                                                                                                                                                                   |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| This international application contains:                                                                                                                                              |      | This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):                                              |        |
| (a) the following number of sheets in paper form:                                                                                                                                     |      | 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                                                                                                                                                      | :      |
| request (including declaration sheets):                                                                                                                                               | : 7  | 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney                                                                                                                                                     | :      |
| description (excluding sequence listing part):                                                                                                                                        | : 27 | 3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney                                                                                                                                                    | :      |
| claims:                                                                                                                                                                               | : 8  | 4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney reference number, if any:                                                                                                                           | :      |
| abstract:                                                                                                                                                                             | : 1  | 5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature                                                                                                                                                | :      |
| drawings:                                                                                                                                                                             | : 1  | 6. <input checked="" type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):                                                                                                                  | : 1, 2 |
| Sub-total number of sheets:                                                                                                                                                           | : 42 | 7. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language):                                                                                                                             | :      |
| sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)                             | :    | 8. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material                                                                                                  | :      |
| Total number of sheets:                                                                                                                                                               | : 42 | 9. <input type="checkbox"/> Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))                                                              | :      |
| (b) Sequence listing part of description filed in computer readable form                                                                                                              |      | (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)                                                     | :      |
| (i) <input type="checkbox"/> only (under Section 801 (a)(i))                                                                                                                          |      | (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | :      |
| (ii) <input type="checkbox"/> in addition to being filed in paper form (under Section 801 (a)(ii))                                                                                    |      | (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column                                                 | :      |
| Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or others) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column): |      | 10. <input type="checkbox"/> other (specify):                                                                                                                                                                     | :      |
| Figure of the drawings which should accompany the abstract : 1                                                                                                                        |      | Language of filing of the international application: English                                                                                                                                                      |        |

**Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT**

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

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Dr. Jacobi

Dr. Wein

|                                                                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Date of actual receipt of the purported international application:                                                                       | For receiving Office use only<br>(03.04.02) 03 APR 2002                                 | 2. Drawings:<br><input checked="" type="checkbox"/> received;<br><input type="checkbox"/> not received: |
| 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: |                                                                                         |                                                                                                         |
| 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):                                                              |                                                                                         |                                                                                                         |
| 5. International Searching Authority ISA/<br>(if two or more are competent):                                                                | 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid |                                                                                                         |

|                                                                 |                                   |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Date of receipt of the record copy by the International Bureau: | For International Bureau use only |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|

26

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 03086391 00000000      Folios: 76  
Fecha (AMB): 2003-10-03 15:47:21  
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 72,202  
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2003

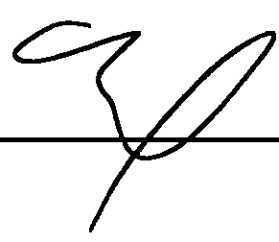
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| GUSTAVO HOLLMAN | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 10365703 | 02/10/2003 | 424,000.00   |
| GUSTAVO HOLLMAN | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 10365704 | 02/10/2003 | 3,404,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

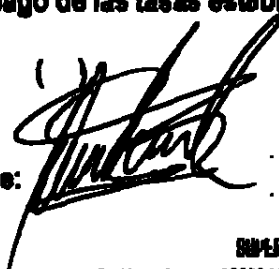
60

77

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03000391 00000000

Folios: 76

Fecha:

Fecha (MM): 2002-10-03 15:47:21

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Extracto Publicación  
Folios 78-79 y 80



2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
**GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**  
**Apoderado**  
**Aventis Pharma Deutschland GmbH.**

**Oficio N° 10377**

|                |                                   |                         |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | <b>Radicación N°</b>              | <b>03-88391</b>         |
|                | <b>Solicitud Internacional</b>    | <b>PCT/EP2002/03668</b> |
|                | <b>Fecha Inicio fase nacional</b> | <b>12/11/2003</b>       |
|                | <b>Trámite</b>                    | <b>011</b>              |
|                | <b>Evento</b>                     | <b>379</b>              |
|                | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>              |
|                | <b>Folios</b>                     | <b>001</b>              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, **28 NOV. 2003**.