



03 105928 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 60105928 00000000

Folios: 334

Fecha (MM/AA): 2001-12-02 14:02:00

Proceso: 1 NII PCT-PRI/NI 475 1999 NII 411 PROS/NII/00
Resolución: 2000 01013121 00 000-002 (26-01-2000-2)

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Geografía

☒

Geografía

2

Nombre: NOVARTIS AG

IDENTIFICACIÓN

59105928
(71)

Dirección: Esmeralda 35 Of. 305
Núcleo de Desarrollo de Nuevos Sitios
Labor de Coordinación - Suiza
Teléfono: 0041 22 366 11 11 Fax: 0041 22 366 11 11
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (54)
(72)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Esmeralda 35 Of. 305

Núcleo de Desarrollo de Nuevos Sitios Labor de Coordinación - Suiza

5

PCT (48)

Solicitud Internacional No. 60/291.088

Fecha: Mayo 15, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/08262 A1

Fecha: Noviembre 11, 2001

WO 02/08262 A1

6

TÍTULO (50)

DERIVADOS DE DIBUTIRATO CON TENORES INFERIORES A 100000
Y TRIMINAT COMO INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS

7

Clasificación Internacional (51)

C07K 5/06

(A61K 31/198) (A61K 31/095)

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

Mayo 15, 2001
Diciembre 11, 2001

(31) Número de Solicitud

60/291.088
60/339.575

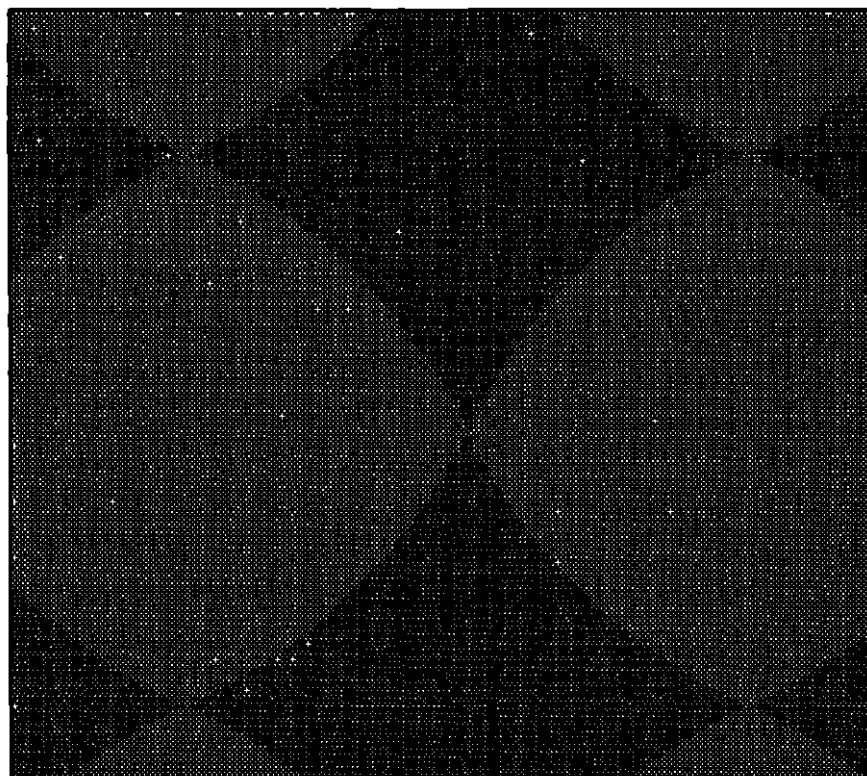
9

Exemplar de pago No. 105 36 157

Fecha: Octubre 24, 2001

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicitud de concesión de la patente

NOMBRE ALBERTO ESCOBAR URIBE

FECHA

BOGOTÁ 7/9/2008 DE LEGAL T.P. 6538

Navigation : 64165548 00000000

FOI 105: 114

Fecha (PDF): 2015-12-02 14:02:08

(Transit 1 ON) PCI-PHOTO 3/9 HAZ NUCI 411 PSE-THINE
BANDWIDTHS: 2000 BOUTCHIN DE MARCHES TROUSING

NIT : 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 76.197

FECHA : OCTUBRE 20 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	9713409	17/10/2003	4.402.000.00

C O N C E P T

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	0 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

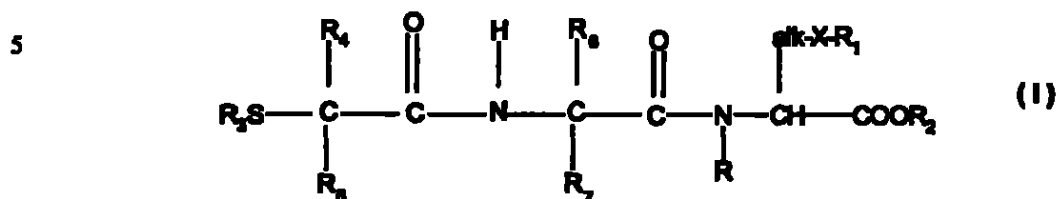
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"DERIVADOS DE DIPEPTIDO QUE CONTIENEN UN GRUPO 2-TIOACILO N-TERMINAL COMO INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA"**.

Clase: C07K 5/06


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

RESUMEN

Compuestos de la fórmula:



en donde R, R₁, COOR₂, R₃-R₇, alk, y X tienen los
 10 significados como se definen, siendo éstos útiles como
 inhibidores dobles de la enzima convertidora de angiotensina y
 de la endopeptidasa neutra, así como inhibidores de la enzima
 convertidora de endotelina. En una modalidad preferida R y R₅
 representan hidrógeno; R₁ representa bencilo; R₃ representa
 15 hidrógeno, acetilo o metoxiacetilo; R₄ representa isopropilo o
 butilo terciario; R₆ y R₇ representan metilo; X representa -O-;
 alk representa metileno; y COOR₂ representa carboxilo o
 etoxicarbonilo

DERIVADOS DE DIPEPTIDO QUE TIENEN UN GRUPO 2-TIOACILO
N-TERMINAL COMO INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA

Compendio de la Invención

5 La presente invención se refiere a novedosos
inhibidores de vasopectidasa descritos más adelante, que son
útiles como inhibidores dobles tanto de la enzima convertidora
de angiotensina (ACE) como de la endopeptidasa neutra (NEP, EC
3.4.24.11). Los compuestos de la invención son particularmente
10 útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones que
responden a la inhibición de ACE y NEP, en particular
desórdenes cardiovasculares, tales como hipertensión,
hipertensión sistólica aislada, insuficiencia renal (incluyendo
edema y retención de sal), edema pulmonar, hipertrofia
15 ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca (incluyendo
insuficiencia cardíaca congestiva), y aterosclerosis. Los
compuestos de la invención también son útiles para reducir los
niveles elevados de colesterol en plasma en mamíferos. Además,
también inhiben la enzima convertidora de endotelina (ECE), y
20 son útiles para el tratamiento y/o la prevención de condiciones
que respondan a la inhibición de ECE.

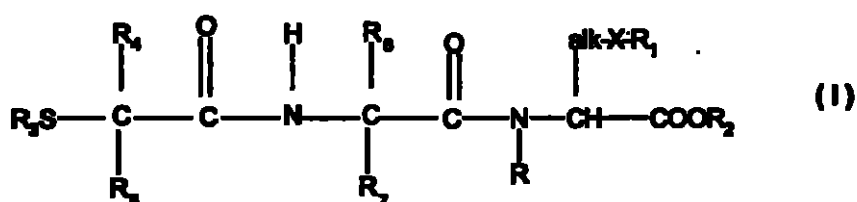
 En virtud de su inhibición de la endopeptidasa
neutra, los compuestos de la invención también pueden ser
útiles para el tratamiento de dolor, depresión, ciertas
25 condiciones psicóticas, y desórdenes cognoscitivos. Otras

indicaciones potenciales incluyen el tratamiento de angina, síndrome premenstrual, enfermedad de Meniere, hiperaldosteronismo, hipercalciuria, ascitas, glaucoma, asma, y desórdenes gastrointestinales tales como diarrea, síndrome de
5 intestino irritable, e hiperacidez gástrica.

En virtud de su inhibición de ECE, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento y/o prevención de condiciones y enfermedades dependientes de endotelina, incluyendo isquemia cerebral (embolia), hemorragia
10 subaracnoidea, lesión cerebral traumática, vasoespasma cerebral, hipertrofia arterial, restenosis, enfermedad de Raynaud, infarto del miocardio, obesidad; también hiperplasia de próstata, migraña, diabetes melitus (nefropatía diabética), pre-eclamsia, glaucoma, y rechazo de trasplante tal como en el
15 trasplante de aorta o de órganos sólidos; así como disfunción eréctil.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de la
20 fórmula I:



en donde:

R representa hidrógeno, alquilo inferior, arilalquilo inferior carbocíclico o heterocíclico, o cicloalquilalquilo inferior;

5 R₁ representa alquilo inferior, cicloalquilo, arilo carbocíclico o heterocíclico, o biarilo; ó R₁ representa (cicloalquilo, arilo carbocíclico, arilo heterocíclico, o biarilo)-alquilo inferior;

alk representa alquilenos inferior;

10 R₂ representa hidrógeno o acilo;

 R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico o heterocíclico, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, biarilo, 15 biarilalquilo inferior, oxacicloalquilo, tiacicloalquilo, azacicloalquilo, u (oxacicloalquilo, tiacicloalquilo, o azacicloalquilo)-alquilo inferior;

R₄ representa hidrógeno o alquilo inferior; ó

 R₄ y R₅, junto con el átomo de carbono con el que 20 están unidos, representan cicloalquilideno, cicloalquilideno benzo-fusionado; u (oxacicloalquilideno, tiacicloalquilideno, o azacicloalquilideno) de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por alquilo inferior o arilalquilo inferior;

 R₆ representa alquilo inferior, arilo carbocíclico o 25 heterocíclico, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo

inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, biarilo, o biarilalquilo inferior;

R_7 representa alquilo inferior, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, o
5 biarilalquilo inferior; o

R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno de 3 a 10 miembros que puede estar sustituido por alquilo inferior o arilalquilo inferior, o que puede estar fusionado con un anillo
10 carbocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado; u (oxacicloalquilideno, tiacicloalquilideno, o azacicloalquilideno) de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por alquilo inferior o arilalquilo inferior; o 2,2,2-norbornilideno;

15 X representa $-O-$, $-S(O)_n-$, $-NHSO_n-$, $-NHCO-$;

n es cero, uno o dos; y

$COOR_2$ representa carboxilo o carboxilo derivado en la forma de un éster farmacéuticamente aceptable;

derivados de disulfuro que se derivan a partir de
20 dichos compuestos, en donde R_3 es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos; a métodos para la preparación de estos compuestos; a
25 intermediarios; y a métodos para el tratamiento de desórdenes

en mamíferos que respondan a la inhibición de ACE y NEP, mediante la administración de estos compuestos a los mamíferos que necesiten dicho tratamiento.

La presente invención también abarca cualesquiera
5 derivados de profármaco de los compuestos de la invención que tengan un grupo carboxilo, sulfhidrilo o hidroxilo libre, pudiéndose convertir estos derivados de profármaco mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas para ser compuestos
10 de carboxilo, sulfhidrilo, y/o hidroxilo libres. Los derivados de profármaco son, por ejemplo, los ésteres de los ácidos carboxílicos libres, y los derivados S-acílicos y O-acílicos de tioles, alcoholes, o fenoles, en donde acilo tenga el significado definido en la presente.

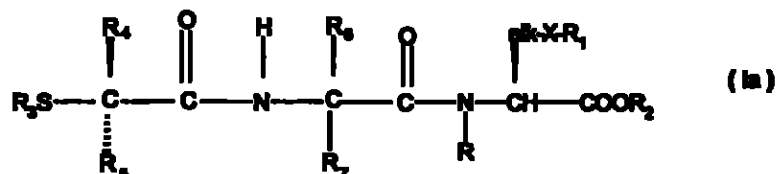
Los ésteres farmacéuticamente aceptables de
15 preferencia son derivados de éster de profármaco, tales como se pueden convertir mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas hasta los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I.

Los ésteres de profármaco farmacéuticamente
20 aceptables son de preferencia, por ejemplo, alquilésteres inferiores, arilalquilésteres inferiores, α -(alcanoiloxilo inferior)-alquilésteres inferiores tales como el pivaloiloximetiléster, y α -(alcoxicarbonilo inferior, morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo,
25 o dialquilaminocarbonilo inferior)-alquilésteres inferiores.

Las sales farmacéuticamente aceptables son las sales derivadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables para cualesquiera compuestos ácidos de la invención, por ejemplo aquéllos en donde COOR_2 representa carboxilo. Estas son, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de magnesio o de calcio), sales de amina (por ejemplo, sales de trometamina).

Los compuestos de la fórmula I, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, poseen dos o más átomos de carbono asimétricos. Los diastereómeros y antípodas ópticos resultantes están abarcados por la presente invención. La configuración preferida se indica en la Fórmula Ia.

15



en donde los átomos de carbono asimétricos que llevan los sustituyentes -alk-X-R_1 y R_4 , normalmente tienen la configuración S.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I y Ia en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa alquilo inferior, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono, arilo carbocíclico o heterocíclico, o (arilo carbocíclico o

25

heterocíclico)-alquilo inferior; alk representa alquileo inferior; X representa -O- ó -S(O)_n, en donde n representa cero o dos; R₃ representa hidrógeno o acilo; R₄ representa alquilo inferior opcionalmente sustituido, oxacicloalquilo, 5 oxacicloalquilalquilo inferior, o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; R₅ representa hidrógeno; o R₄ y R₅, combinados con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 átomos de carbono; R₆ y R₇ representan alquilo inferior; o R₆ y R₇, junto 10 con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 miembros; COOR₂ representa carboxilo, o carboxilo derivado en la forma de un éster farmacéuticamente aceptable; derivados de disulfuro que se derivan a partir de dichos compuestos, en donde R₃ es hidrógeno; y sales 15 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además se prefieren los compuestos de la fórmula I y Ia en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa arilo carbocíclico o heterocíclico o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; R₃ representa hidrógeno o 20 alcanóilo inferior opcionalmente sustituido; R₄ representa alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidropiraniilo, o alcoxiilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo inferior; R₆ y R₇ representan ambos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y son idénticos; X representa -O- ó -S-; alk representa metileno; 25 COOR₂ representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior,

(dialquilaminocarbonilo inferior)-alcoxicarbonilo inferior, o (morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, o pirrolidinocarbonilo)-alcoxicarbonilo inferior; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Se prefieren en particular los compuestos de la fórmula I ó Ia en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa arilo carbocíclico o arilo carbocíclico-alquilo inferior, en donde arilo carbocíclico representa fenilo, o fenilo sustituido por uno o dos de hidroxilo, alcanoiloxilo
10 inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, trifluorometoxilo, o halógeno; R₃ representa hidrógeno, alcanoílo inferior, o alcanoílo inferior sustituido por alcoxilo inferior; R₄ representa alquilo inferior, 4-tetrahidropiranilo, o alcoxilo inferior de 1 a 4 átomos de
15 carbono-alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R₆ y R₇ representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno o etileno; y COOR₂ representa carboxilo o alcoxicarbonilo inferior; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una modalidad se refiere a los compuestos en donde R₃
20 representa hidrógeno o alcanoílo inferior.

Además se prefieren los compuestos anteriores de la fórmula I ó Ia en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa fenilo, fluorofenilo, bencilo, o fluorobencilo; R₃ representa hidrógeno, alcanoílo inferior, o alcanoílo inferior
25 sustituido por alcoxilo inferior; R₄ representa isopropilo,

butilo terciario, 1-metoxietilo, ó 4-tetrahidropiraniilo; R_6 y R_7 representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno; y COOR_2 representa carboxilo o alcóxicarbonilo inferior; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Una modalidad se refiere a los compuestos en donde R_3 representa hidrógeno o alcanoiilo inferior.

Las modalidades particulares preferidas se refieren a compuestos de la fórmula I ó Ia en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa fenilo; R_3 representa hidrógeno, acetilo, o metoxiacetilo; R_4 representa isopropilo o butilo terciario; R_6 y R_7 representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno; y COOR_2 representa carboxilo o etóxicarbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Las definiciones como tales o en combinación, como se utilizan en la presente, a menos que se indique de otra manera, tienen los siguientes significados dentro del alcance de la presente invención.

Arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico, ya sea monocíclico o bicíclico.

Arilo carbocíclico monocíclico representa fenilo opcionalmente sustituido, siendo de preferencia fenilo, o fenilo sustituido por uno a tres sustituyentes, siendo estos convenientemente. alquilo inferior, hidroxilo, alcóxiilo inferior, aciloxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo,

trifluorometoxilo, amino, alcanoilamino inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinilo, o sulfonilo), alcoxycarbonilo inferior, mono- ó di-alquilcarbamoilo inferior, o mono- ó di-alquilamino inferior; o fenilo sustituido por alquilendioxilo inferior.

Arilo carbocíclico bicíclico representa 1- ó 2-naftilo, o 1- ó 2-naftilo de preferencia sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, o halógeno.

Arilo heterocíclico monocíclico representa de preferencia tiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidilo, triazolilo, tienilo, furanilo, o piridilo.

Furanilo opcionalmente sustituido representa 2- ó 3-furanilo, 2- ó 3-furanilo de preferencia sustituido por alquilo inferior.

Piridilo opcionalmente sustituido representa 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo de preferencia sustituido por alquilo inferior, halógeno, o ciano.

Tienilo opcionalmente sustituido representa 2- ó 3-tienilo, ó 2-, ó 3-tienilo de preferencia sustituido por alquilo inferior.

Pirimidilo opcionalmente sustituido representa, por ejemplo, 2-pirimidilo, ó 2-pirimidilo sustituido por alquilo inferior.

Tiazolilo opcionalmente sustituido representa, por ejemplo, 2-tiazolilo, ó 2-tiazolilo sustituido por alquilo

inferior.

Triazolilo opcionalmente sustituido representa, por ejemplo, 1,2,4-triazolilo, ó 1,2,4-triazolilo de preferencia sustituido por alquilo inferior.

5 Arilo heterocíclico bicíclico representa de preferencia indolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, o isoquinolinilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, o halógeno, de una manera conveniente 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, ó 2- ó 4-quinolinilo.

10 Arilo como en arilalquilo inferior, de preferencia es fenilo, o fenilo sustituido por uno o dos de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxilo inferior, halógeno, trifluorometilo, ciano, alcanoilamino inferior, o alcoxycarbonilo inferior; también, naftilo opcionalmente
15 sustituido.

Arilalquilo inferior convenientemente es bencilo, ó 1- ó 2-fenetilo opcionalmente sustituido sobre el fenilo por uno o dos de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, alcanoiloxilo inferior, halógeno, o trifluorometilo.

20 El término "inferior" referido en la presente en relación con los radicales o compuestos orgánicos, define respectivamente éstos con hasta e incluyendo 7, de preferencia hasta e incluyendo 4, y conveniente 1 ó 2 átomos de carbono. Estos pueden ser de cadena recta o ramificada.

25 Alquilo inferior opcionalmente sustituido se refiere

a alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, por ejemplo, por halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, (mono- ó di-alquilo inferior)-amino, acilamino, 1-alquilo inferior-piperazino, morfolino, piperidino, pirrolidino, y similares.

5 Alquilenos inferiores se refieren a una cadena de carbono recta o ramificada que tiene de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, que puede estar sustituida, por ejemplo por alcoxilo inferior, por ejemplo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y similares.

 Un grupo alquilo inferior de preferencia contiene de
10 1 a 4 átomos de carbono, que puede ser de cadena o ramificada, y representa, por ejemplo, etilo, propilo, butilo, o convenientemente metilo.

 Un grupo alcoxilo inferior de preferencia contiene de
1 a 4 átomos de carbono, que puede ser de cadena recta o
15 ramificada, y representa, por ejemplo, metoxilo, propoxilo, isopropoxilo, o convenientemente etoxilo.

Cicloalquilo representa un radical de hidrocarburo cíclico saturado que de preferencia contiene de 5 a 7 átomos de carbono del anillo, de preferencia ciclopentilo o ciclohexilo.

20 Oxacicloalquilo representa de preferencia oxacicloalquilo de 5 a 7 miembros, por ejemplo tetrahidropiraniolo, tal como 4-tetrahidropiraniolo.

 Tiacicloalquilo representa de preferencia tiacicicloalquilo de 5 a 7 miembros, por ejemplo
25 tetrahidrotiopiraniolo, tal como 4-tetrahidrotiopiraniolo.

Azacicloalquilo representa de preferencia azacicloalquilo de 5 a 7 miembros, por ejemplo pirrolidinilo o piperidinilo, en donde el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por alquilo inferior o por arilalquilo inferior.

5 El término "cicloalquilalquilo inferior" representa de preferencia (ciclopentil ó ciclohexil)-metilo, 1- ó 2-(ciclopentil ó ciclohexil)etilo, 1-, 2-, ó 3-(ciclopentil ó ciclohexil)propilo, ó 1-, 2-, 3-, ó 4-(ciclopentil ó ciclohexil)-butilo. De una manera similar, (oxaciclil,
10 tiacicicloalquil, o azacicloalquil)-alquilo inferior.

Un grupo alcoxycarbonilo inferior de preferencia contiene de 1 a 4 átomos de carbono en la porción de alcóxilo, y representa, por ejemplo, metoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, o convenientemente etoxycarbonilo.

15 Cicloalquilideno es de 3 a 10 miembros, de preferencia de 5 ó 6 miembros, y representa un grupo de enlace de cicloalcano en donde los dos grupos unidos están unidos al mismo átomo de carbono del anillo de cicloalcano.

Oxacicloalquilideno de 5 ó 6 miembros representa un
20 grupo de enlace de tetrahidrofurano o tetrahidropirano, es decir, tetrahidrofuranilideno o tetrahidropiranilideno, en donde los dos grupos unidos están unidos al mismo átomo de carbono de los anillos respectivos, por ejemplo en la posición 3 ó 4 de los mismos.

25 Tiacicicloalquilideno de 5 ó 6 miembros representa un

grupo de enlace de tetrahidrotiofeno o tetrahidrotiopirano, en donde los dos grupos unidos están unidos al mismo átomo de carbono de los anillos respectivos, en la posición 3 ó 4 de los mismos.

5 Azacicicloalquilideno de 5 ó 6 miembros representa un grupo de enlace de pirrolidina o piperidina, en donde los dos grupos unidos están unidos al mismo átomo de carbono de los anillos respectivos, por ejemplo en la posición 3 ó 4 de los mismos, y el átomo de nitrógeno puede estar sustituido por
10 alquilo inferior, por ejemplo metilo, o por arilalquilo inferior, por ejemplo bencilo.

Cicloalquilideno benzo-fusionado representa, por ejemplo, 1,1- ó 2,2-tetralinilideno, ó 1,1- ó 2,2-indanilideno.

 Halógeno (halo) de preferencia representa flúor o
15 cloro, pero también puede ser bromo o yodo.

 Acilo se deriva a partir de un ácido carboxílico, y representa de preferencia alcanóilo inferior opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico-alcanóilo inferior, aroílo, alcoxycarbonilo inferior, o arilalcóxicarbonilo inferior, de
20 una manera conveniente alcanóilo inferior opcionalmente sustituido, o aroílo.

 Alcanóilo inferior es de preferencia acetilo, propionilo, butirilo, o pivaloílo.

 Alcanóilo inferior opcionalmente sustituido, por
25 ejemplo, representa alcanóilo inferior, o alcanóilo inferior

sustituido, por ejemplo, por alcoxycarbonilo inferior, alcanoiloxilo inferior, tioalcanoilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, hidroxilo, dialquilamino inferior, alcanoilamino inferior, morfolino, piperidino, 5 pirrolidino, 1-alquilo inferior-piperazino, arilo, o heteroarilo.

Aroilo es aroilo carbocíclico o heterocíclico, de preferencia aroilo carbocíclico monocíclico ó heterocíclico monocíclico.

10 Aroilo carbocíclico monocíclico es de preferencia benzoilo, o benzoilo sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, o trifluorometilo.

Aroilo heterocíclico monocíclico es de preferencia piridilcarbonilo o tienilcarbonilo.

15 Aciloxilo es de preferencia alcanoiloxilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxycarboniloxilo inferior, aroiloxilo carbocíclico monocíclico, o aroiloxilo heterocíclico monocíclico.

20 Arilalcoxycarbonilo inferior es de preferencia alcoxycarbonilo inferior carbocíclico monocíclico, convenientemente benciloxycarbonilo.

Biarilo representa arilo monocarbocíclico sustituido por arilo carbocíclico monocíclico o heterocíclico monocíclico, y de preferencia representa bifenililo, convenientemente 4- 25 bifenililo opcionalmente sustituido sobre uno o ambos anillos

de benceno por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, o trifluorometilo.

Biarilalquilo inferior es de preferencia 4-bifenililalquilo inferior, convenientemente 4-bifenilil-metilo.

5 Los compuestos novedosos de la invención son inhibidores de ACE, que inhiben la conversión de la angiotensina I hasta la sustancia presora angiotensina II, y por lo tanto, reducen la presión sanguínea en los mamíferos. Además, los compuestos de la invención demuestran la inhibición
10 de NEP, y por consiguiente, potencian los efectos cardiovasculares (por ejemplo, diuréticos y natriuréticos) de los factores natriuréticos auriculares (ANF). El efecto combinado es benéfico para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares en mamíferos, en particular hipertensión,
15 condiciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva, e insuficiencia renal. Un efecto benéfico adicional de los compuestos de la invención en el tratamiento de estos desórdenes cardiovasculares, es la inhibición de ECE.

Las propiedades anteriormente mencionadas se pueden
20 demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Estos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones acuosas, e
25 *in vivo*, ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera

conveniente oralmente (PO), o intravenosamente (i.v.), por ejemplo como una suspensión o en una solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede ser de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-6} molar y 10^{-9} molar. La dosificación *in vivo* puede ser, dependiendo de la vía de administración, de entre 5 aproximadamente 0.01 y 50 miligramos/kilogramo, convenientemente entre aproximadamente 0.1 y 25 miligramos/kilogramo.

La prueba *in vitro* es más apropiada para los ácidos 10 carboxílicos libres de la invención. El compuesto de prueba se disuelve en sulfóxido de dimetilo, etanol, o una solución de bicarbonato de sodio 0.25 M, y la solución se diluye con el regulador hasta el concentración deseada.

La inhibición *in vitro* de ACE mediante los compuestos 15 de esta invención se puede demostrar mediante un método análogo al que se da en Biochem. Pharmacol. Volumen 20, página 1637 (1971). El regulador para el ensayo de ACE es NaCl 300 mM, KH_2PO_4 100 mM (pH de 8.3). La reacción se inicia mediante la adición de 100 microlitros de hipuril-histidil-leucina (2 20 miligramos/mililitro) a tubos que contengan la enzima y el fármaco en un volumen de 150 microlitros, y los tubos se incuban durante 30 minutos a 37°C. La reacción se termina mediante la adición de 0.75 mililitros de NaOH 0.6N. Se agregan 100 microlitros de solución de O-ftaldheído recién preparada (2 25 miligramos/mililitro en metanol) a los tubos, se mezcla el

contenido, y se deja reposar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se agregan 100 microlitros de HCl 6N. Los tubos se centrifugan, y se lee la densidad óptica del sobrenadante a 360 nanómetros. Los resultados se grafican contra la concentración del fármaco para determinar la IC_{50} , es decir, la concentración de fármaco que dé la mitad de la actividad de la muestra de control que no contenga fármaco.

Normalmente, los compuestos de la invención demuestran una IC_{50} en el rango de aproximadamente 0.1 a 50 nM para la inhibición de ACE.

Ilustrando la invención, el compuesto del Ejemplo 6(a) demuestra una IC_{50} de aproximadamente 20 nM en el ensayo de ACE *in vitro*.

La inhibición de ACE se puede demostrar *in vivo* después de su administración oral o intravenosa, midiendo la inhibición de la respuesta presora inducida por angiotensina I en ratas normotensivas.

La prueba *in vivo* para los compuestos administrados intravenosamente se realiza con ratas normotensivas machos, que estén conscientes. Se canula una arteria femoral o una vena femoral, respectivamente, para la medición directa de la presión sanguínea después de la administración intravenosa de angiotensina I, y de la administración intravenosa u oral de un compuesto de esta invención. Después de que se estabiliza la presión sanguínea basal, se obtienen las respuestas presoras a

3 ó 4 agresiones de 300 nanogramos/kilogramo de angiotensina I intravenosamente, a intervalos de 15 minutos. Estas respuestas de presión normalmente se obtienen de nuevo a los 15, 30, 60, y 90 minutos, y luego cada hora hasta 6 horas después de la administración intravenosa u oral del compuesto que se vaya a probar, y se comparan con las respuestas iniciales. Cualquier reducción observada de la respuesta presora es una indicación de la inhibición de ACE.

Ilustrando la invención, el compuesto del Ejemplo 6(a) inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 3 horas en una dosis de 10 miligramos/kilogramo intravenosamente. De una manera similar, el compuesto del Ejemplo 1(a) inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11.8 miligramos/kilogramo oralmente.

La inhibición *in vitro* de NEP (EC 3.4.24.11) se puede determinar como sigue:

Se determina la actividad de NEP 3.4.24.11 mediante la hidrólisis del sustrato de glutaril-Ala-Ala-Phe-2-naftilamida (GAAP), utilizando un procedimiento modificado de Orlowski y Wilk (1981). La mezcla de incubación (volumen total de 125 microlitros) contiene 4.2 microlitros de proteína (membranas de corteza de riñón de rata preparadas mediante el método de Maeda y colaboradores, 1983), regulador Tris 50 mM, pH de 7.4, a 25°C, sustrato 500 μ M (concentración final), y

leucina-aminopeptidasa M (2.5 microgramos). La mezcla se incuba durante 10 minutos a 25°C, y se agregan 100 microlitros de granate rápido (250 microgramos de granate rápido/mililitro de Tween 20 al 10 por ciento en acetato de sodio 1M, pH de 4.2).

5 La actividad enzimática se mide espectrofotométricamente a 540 nanómetros. Una unidad de actividad de NEP 24.11 se define como un nanomol de 2-naftilamina liberado por minuto a 25°C a un pH de 7.4. Se determinan los valores IC_{50} , es decir, la concentración del compuesto de prueba requerida para una

10 inhibición del 50 por ciento de la liberación de 2-naftilamina.

También se puede determinar la actividad de NEP utilizando ANF como un sustrato. La actividad degradante de ANF se determina midiendo la desaparición de ANF de rata (r-ANF) utilizando una separación de HPLC de fase inversa de 3 minutos.

15 Se incuba previamente una alícuota de la enzima en regulador Tris-HCl 50 mM, pH de 7.4, a 37°C durante 2 minutos, y se inicia la reacción mediante la adición de 4 nanomoles de r-ANF en un volumen total de 50 microlitros. La reacción se termina después de 4 minutos con la adición de 30 microlitros de ácido

20 trifluoroacético al 0.27 por ciento (TFA). Una unidad de actividad se define como la hidrólisis de un nanomol de r-ANF por minuto a 37°C a un pH de 7.4. Se determinan los valores IC_{50} , es decir, la concentración del compuesto de prueba requerida para una inhibición del 50 por ciento de la

25 hidrólisis de ANF.

Normalmente, los compuestos de la invención demuestran una IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.1 a 50 nM para la inhibición de NEP.

Ilustrando la invención, el compuesto del Ejemplo 5 6(a) demuestra una IC₅₀ de aproximadamente 5 nM en el ensayo de GAAP *in vitro*.

El efecto de los compuestos de la invención sobre la concentración de ANF en plasma de rata se puede determinar como sigue:

10 Se anestesian ratas Sprague-Dawley machos (de 275 a 390 gramos) con cetamina (150 miligramos/kilogramo)/acepromacina (10 por ciento), y se instrumentan con catéteres en la arteria y vena femoral para obtener muestras de sangre e infundir ANF, respectivamente. Las 15 ratas se sujetan con un sistema oscilatorio y se dejan recuperarse durante 24 horas antes de estudiarse en el estado consciente sin tensiones.

En el ensayo, se determinan los niveles de ANF en plasma en la presencia y en ausencia de inhibición de NEP. En 20 el día del estudio, todas las ratas se infunden continuamente con ANF a 450 nanogramos/kilogramo/minuto intravenosamente durante las 5 horas del experimento. 60 minutos después de iniciar la infusión, se obtienen muestras de sangre para las mediciones de ANF de la línea base (tiempo cero), y luego las 25 ratas se dividen aleatoriamente en grupos tratados con el

compuesto de prueba o con vehículo. Se toman muestras de sangre adicionales 30, 60, 120, 180, y 240 minutos después de la administración del compuesto de prueba.

Se determinan las concentraciones en plasma de ANF mediante un radioinmunoensayo específico. El plasma se diluye (x12.5, x25, y x50) en un regulador conteniendo: Tris 50 mM (pH de 6.8), NaCl 154 mM, albúmina de suero bovino al 0.3 por ciento, EDTA al 0.01 por ciento. Se agregan 100 microlitros de estándares [rANF (99-126)] o de muestras a 100 microlitros de suero anti-rANF de conejo, y se incuban a 4°C durante 16 horas. Luego se agregan 10,000 cpm de [¹²⁵I]rANF a la mezcla de reacción, la cual se incuba a 4°C durante 16 horas. Entonces se agregan 10,000 cpm de [¹²⁵I]rANF a la mezcla de reacción, la cual se incuba a 4°C durante 24 horas adicionales. Se agrega suero de IgG de cabra anti-conejo acoplado con partículas paramagnéticas a la mezcla de reacción, y se granula el [¹²⁵I]rANF enlazado exponiendo la mezcla a una rejilla magnética de atracción. Se decanta el sobrenadante y se cuentan los gránulos en un contador gamma. Todas las determinaciones se realizan por triplicado. Los niveles de ANF en plasma se expresan como un porcentaje de aquéllos medidos en los animales tratados con vehículo que recibieron solamente ANF (450 nanogramos/kilogramo/minuto intravenosamente).

Ilustrando la invención, el compuesto del Ejemplo 1(a) incrementa los niveles de ANF en plasma por

aproximadamente el 70 por ciento en una dosis de 11.8 miligramos/kilogramo oralmente.

La actividad anti-hipertensiva se puede determinar, por ejemplo, en la rata espontáneamente hipertensa (SHR) y en la rata hipertensa por sal DOCA, por ejemplo de acuerdo con Bazil y colaboradores, J. Cardiovasc. Pharmacol. Volumen 22, páginas 897-905 (1993), y Trapani y colaboradores, J. Cardiovasc. Pharmacol. Volumen 14, páginas 419-424 (1989), respectivamente.

10 Ilustrando la invención, el compuesto del Ejemplo 1(a) reduce la presión arterial media en SHR conscientes con una administración una vez al día de 11.8 miligramos/kilogramo oralmente.

El efecto anti-hipertensivo se puede determinar en 15 ratas hipertensas con sal de acetato de desoxi-corticosterona (DOCA) como sigue:

Se preparan ratas hipertensas por sal DOCA (de 280 a 380 gramos) mediante el método convencional. Las ratas se someten a una nefrectomía unilateral, y una semana después, se 20 les implantan gránulos silásticos conteniendo 100 miligramos/kilogramo de DOCA. Las ratas se mantienen con agua para beber con el 1 por ciento de NaCl/el 0.2 por ciento de KCl durante 3 a 5 semanas, hasta que se establece la hipertensión sostenida. En este momento se evalúa la actividad anti- 25 hipertensiva.

Dos días antes del experimento, las ratas se anestesian con metoxifluorano, y se instrumentan con catéteres en la arteria femoral para medir la presión sanguínea arterial. 48 horas después, se registran la presión arterial de la línea base y el ritmo cardíaco durante un período de 1 hora. Entonces se administra el compuesto de prueba o el vehículo, y se monitorean los mismos parámetros cardiovasculares durante 5 horas adicionales.

La actividad diurética (salurética) se puede determinar en rastreos diuréticos estándares, por ejemplo como se describe en "New Anti-hypertensive Drugs", Spectrum Publications, páginas 307-321 (1976), o midiendo la potenciación de la natriuresis inducida por ANF y la diuresis en la rata.

La potenciación del efecto natriurético de ANF se puede determinar como sigue:

Las ratas Sprague-Dawley machos (de 280 a 360 gramos) se anestesian con Inactina (100 miligramos/kilogramo intraperitonealmente), y se instrumentan con catéteres en la arteria femoral, en la vena femoral, y en la vejiga urinaria, para medir la presión arterial, administrar ANF, y recolectar orina, respectivamente. Se mantiene una infusión continua de suero normal (33 microlitros/minuto) a través de todo el experimento para promover la diuresis y la excreción de sodio. El protocolo experimental consiste en un período de recolección

inicial de 15 minutos (designado como un pre-control), seguido por tres periodos de recolección adicionales. Inmediatamente después de terminar el periodo de pre-control, se administra el compuesto de prueba o el vehículo; no se hace nada durante los siguientes 45 minutos. Luego, se obtienen la presión sanguínea y las mediciones renales durante un segundo periodo de recolección (control designado, 15 minutos). A la conclusión de este periodo, se administra ANF (1 microgramo/kilogramo, bolo intravenoso) a todos los animales, y se determinan la presión arterial y los parámetros renales durante dos periodos de recolección consecutivos de 15 minutos. Se determinan la presión arterial media, el flujo de orina, y la excreción de sodio urinario para todos los periodos de recolección. La presión sanguínea se mide con un transductor de presión Gould p50, el flujo de orina se determina gravimétricamente, la concentración de sodio se mide mediante fotometría de flama, y la excreción de sodio urinario se calcula como el producto del flujo de orina y la concentración de sodio en orina.

La inhibición *in vitro* de ECE se puede determinar como sigue:

Se purifica parcialmente ECE a partir de células endoteliales aórticas primarias porcinas mediante cromatografía en columna de intercambio de aniones DE52, y se cuantifica su actividad mediante radioinmunoensayo (RIA) como se describe en Anal. Biochem. Volumen 212, página 434-436 (1993). De una

manera alternativa, la enzima nativa puede ser sustituida por una forma recombinante de ECE, como se describe, por ejemplo, en Cell, volumen 78, páginas 473-485 (1994). La ECE-1 humana ha sido descrita por varios grupos (Schmidt y colaboradores, FEBS Letters, volumen 356, páginas 238-243 (1994); Kaw y colaboradores, 4th Int. Conf. on Endothelin; 23-25 de abril, Londres (UK) (1995) C6; Valdenaire y colaboradores, J. Biol. Chem., Volumen 270, páginas 29794-29798 (1995); Shimada y colaboradores, Biochem. Biophys. Res. Commun., volumen 207, 10 páginas 807-812 (1995)). La inhibición de ECE se puede determinar como se describe en Biochem. Mol. Biol. Int., Volumen 31, Número 5, páginas 861-867 (1993), mediante RIA, para medir la ET-1 formada a partir de ET-1 grande.

De una manera alternativa, se puede utilizar la ECE-1 15 humana recombinante (rhECE-1) como sigue:

Se cultivan células de ovario de hámster chino que expresen rhECE-1 (Kaw y colaboradores, 4th Int. Conf. on Endothelin; 23-25 de abril, Londres (UK), (1995) C6), en un medio DMEM/F12 conteniendo suero bovino fetal al 10 por ciento y antibiótico-antimicótico 1x. Las células se cosechan 20 raspando, se granulan mediante centrifugación, y se homogeneizan a 4°C en un regulador que contiene MgCl₂ 5 mM, pepstatina A 1 µM, leupeptina 100 µM, PMSF 1 mM, y Tris 20 mM, pH de 7.0, con una proporción de 2 mililitros de 25 regulador/mililitro de células. El desecho celular se remueve

mediante una breve centrifugación, y el sobrenadante se centrifuga de nuevo a 100,000 x g durante 30 minutos. El gránulo resultante se vuelve a suspender en un regulador que contenga NaCl 200 mM, y TES 50 mM, pH de 7.0, en una
5 concentración de proteína de aproximadamente 15 miligramos/mililitro, y se almacena en alícuotas a -80°C.

Para evaluar el efecto de un inhibidor sobre la actividad de ECE-1, se incuban previamente 10 microgramos de proteína con el compuesto en una concentración deseada durante
10 20 minutos a temperatura ambiente en TES 50 mM, pH de 7.0, y Triton X-100 al 0.005 por ciento, en un volumen de 10 microlitros. Luego se agrega ET-1 grande humana (5 microlitros) hasta una concentración final de 0.2 μ M, y la mezcla de reacción se incuba adicionalmente durante 2 horas a 37°C. La
15 reacción se detiene mediante la adición de 500 microlitros de regulador RIA conteniendo Triton X-100 al 0.1 por ciento, albúmina de suero bovino al 0.2 por ciento, y NaN_3 al 0.02 por ciento en suero regulado con fosfato.

Las muestras diluidas (200 microlitros) obtenidas del
20 ensayo enzimático anterior se incuban a 4°C durante la noche con 25 microlitros de cada uno de [^{125}I]ET-1 (10,000 cpm/tubo) y anticuerpos de conejo diluidos a 1:20,000 veces que reconozcan específicamente el triptófano terminal de carboxilo de ET-1. Entonces se agregan a cada tubo anticuerpos de cabra anti-
25 conejo acoplados con perlas magnéticas (70 microgramos), y la

mezcla de reacción se incubaba adicionalmente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las perlas se granulan utilizando una rejilla magnética. El sobrenadante se decanta, y se cuenta la radioactividad del gránulo en un contador gamma. El enlace
5 total y no específico se mide en ausencia de ET-1 no radioactiva y de anticuerpos anti-ET, respectivamente. Bajo estas condiciones, la ET-1 y la ET-1 grande desplazan el enlace de [^{125} I]ET-1 con los anticuerpos con valores IC_{50} de 21 ± 2 y $260,000 \pm 66,000$ fmol (promedio $\pm$ SEM, $n = 3-5$),
10 respectivamente.

Con el objeto de determinar el valor IC_{50} de un inhibidor, se determina una curva de concentración-respuesta de cada inhibidor. Se utiliza una versión compatible con IBM del programa ALLFIT para ajustar los datos a un modelo de un sitio.

15 La inhibición de ECE también se puede determinar *in vivo*, midiendo la inhibición de la respuesta presora inducida por ET-1 grande en la rata anestesiada o consciente, como se describe más adelante. Se mide el efecto de los inhibidores sobre la respuesta presora resultante de la agresión con ET-1
20 grande en ratas Sprague-Dawley, como se describe en Biochem. Mol. Biol. Int., Volumen 31, número 5, páginas 861-867 (1993). Los resultados se expresan como el porcentaje de inhibición de la respuesta presora inducida por ET-1 grande, comparándose con el vehículo.

25 Las ratas Sprague-Dawley machos se anestesian con

Inactina (100 miligramos/kilogramo intraperitonealmente), y se instrumentan con catéteres en la arteria femoral y en la vena para registrar la presión arterial media (MAP) y administrar los compuestos, respectivamente. Se realiza una traqueotomía y se inserta una cánula en la tráquea para asegurar la patencia de las vías respiratorias. La temperatura corporal de los animales se mantiene a $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ por medio de un manto de calentamiento. En seguida de la cirugía, se permite que se establezca la presión arterial media antes de interrumpir la neurotransmisión autónoma con clorisondramina (3 miligramos/kilogramo intravenosamente). Luego las ratas se tratan con el compuesto de prueba a 10 miligramos/kilogramo intravenosamente, o con el vehículo, y se agreden con ET-1 grande (1 nanomol/kilogramo intravenosamente) 15 y 90 minutos después. En general, los datos se reportan como el máximo incremento en la presión arterial media producida por ET-1 grande en los animales tratados con el compuesto de prueba o con el vehículo.

Las ratas Sprague-Dawley machos se anestesian con metohexital-sodio (75 miligramos/kilogramo intraperitonealmente), y se instrumentan con catéteres en la arteria femoral y en la vena para medir la presión arterial media y administrar los fármacos, respectivamente. Los catéteres se roscan a través de un sistema oscilatorio que hace posible que las ratas se mueven libremente después de volver a

obtener la conciencia. Las ratas se dejan recuperarse de este procedimiento durante 24 horas antes de iniciar el estudio. Al día siguiente, se registra la presión arterial media por medio del catéter de la arteria femoral, y se administra un compuesto de prueba o el vehículo por medio de la vena femoral. Los animales se agreden con ET-1 grande a 1 nanomol/kilogramo intravenosamente en diferentes tiempos después de la dosificación. Después de un período de lavado adecuado, dependiendo de la dosis y del régimen, los animales se pueden volver a probar con otra dosis del compuesto de prueba o del vehículo. En general, los datos se reportan como el cambio en la presión arterial media producido por la ET-1 grande a intervalos de 2 minutos en los animales tratados con el compuesto de prueba, comparándose con aquéllos tratados con vehículo.

La inhibición de ECE también se puede determinar *in vivo* midiendo la inhibición de la respuesta presora inducida por ET-1 grande en SHR conscientes, por ejemplo como se describe en Biochem. Biophys. Res. Commun., Volumen 204, páginas 407-412 (1994).

A las ratas espontáneamente hipertensas machos (de 16 a 18 semanas de edad) se les administra ya sea el compuesto de prueba o el vehículo (NaHCO_3 1M) por medio de una minibomba osmótica implantada subcutáneamente. En el día 5, se colocan los catéteres arterial y venoso femorales en las ratas

anestesiadas para la medición de la presión arterial media y para la administración del compuesto de prueba, respectivamente. Después de un período de recuperación de 48 horas, se registra la presión arterial media (día 7) a través
5 del catéter arterial conectado a un transductor de presión. Se dejan estabilizar la presión sanguínea y el ritmo cardíaco durante 30 minutos antes de realizar el bloqueo ganglionar utilizando clorisondamina (10 miligramos/kilogramo intravenosamente). Aproximadamente 15 minutos después, se
10 administra una dosis de bolo de ET-1 grande (0.25 nanomoles/kilogramo intravenosamente) tanto a las ratas con vehículo como tratadas con el compuesto de prueba. Luego se compara el cambio en la presión sanguínea en respuesta a la ET-1 grande entre los dos grupos de ratas.

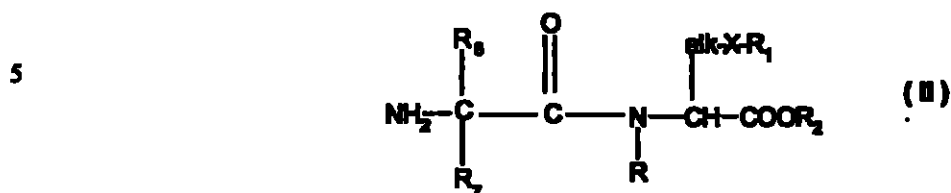
15 La inhibición del vasoespasmo cerebral se demuestra midiendo la inhibición de la construcción experimentalmente inducida de las arterias cerebrales basilares en el conejo (Caner y colaboradores, J. Neurosurg., Volumen 85, páginas 917-922 (1996)).

20 El grado o la falta de potencial inmunoestimulante indeseable de los compuestos de la invención se puede determinar con el ensayo de nodo linfático popliteal de murino descrito en Toxicology Letters, Volúmenes 112/113, páginas 453-459 (2000).

25 Los compuestos de la invención, por ejemplo, se

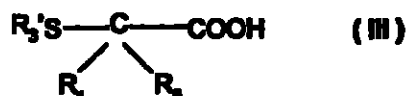
pueden preparar,

a) mediante la condensación de un compuesto de la fórmula II:



en donde los símbolos alk, X, R, R₁, R₆, y R₇ tienen el significado definido anteriormente, y COOR₂ representa carboxilo esterificado, con un ácido carboxílico de la fórmula III:

10

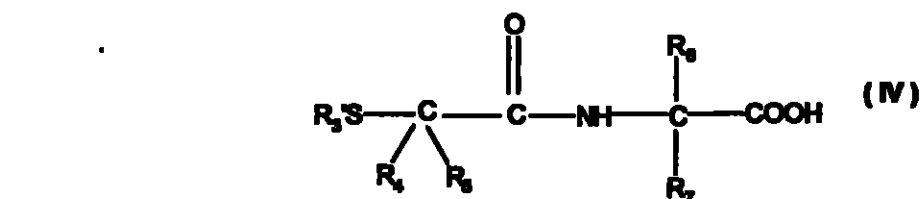


o un derivado funcional reactivo del mismo, en donde R₄ y R₅ tienen el significado definido anteriormente; R₃' representa hidrógeno o un grupo protector de S lábil, por ejemplo acilo, butilo terciario, o bencilo opcionalmente sustituido; o

15

b) mediante la condensación de un compuesto de la fórmula IV:

20

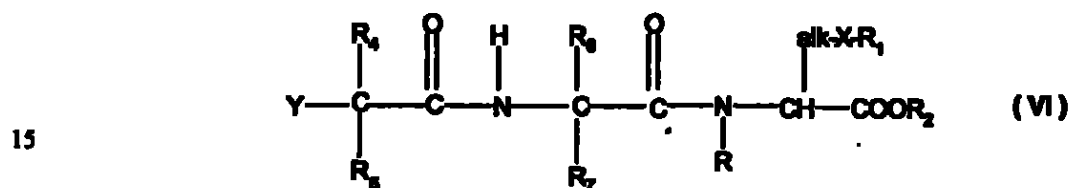


o un derivado funcional reactivo del mismo, en donde los símbolos R_3' , R_4-R_5 y R_6-R_7 tienen el significado definido anteriormente, con un éster de aminoácido de la fórmula V:



en donde alk, X, R, y R_1 tienen el significado definido anteriormente, y COOR_2 representa carboxilo esterificado; o

10 c) mediante la condensación, bajo condiciones básicas, de un compuesto de la fórmula VI:



en donde los símbolos R, R_1 , COOR_2 , R_4-R_7 , alk, y X tienen el significado definido anteriormente, e Y representa un grupo hidroxilo esterificado reactivo (por ejemplo, cloro o bromo) como un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo, en donde R_3' representa un grupo protector de S lábil, por ejemplo acilo, butilo terciario, o

25

bencilo opcionalmente sustituido; y convertir un producto resultante a un compuesto de la fórmula I en donde R₃ es hidrógeno;

y en el proceso anterior, si se protegen
5 temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, remover estos grupos protectores, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir cualquier compuesto resultante de la invención en otro compuesto de la invención; y/o, si se desea, convertir una función de ácido
10 carboxílico libre en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable, o convertir un éster resultante en el ácido libre o en otro derivado de éster; y/o, si se desea, convertir un compuesto libre resultante en una sal, o una sal resultante en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, separar una
15 mezcla de isómeros o racematos, y/o, si se desea, resolver un racemato obtenido en los antípodas ópticos.

En los compuestos de partida y en los intermediarios que se conviertan a los compuestos de la invención de la manera descrita en la presente, los grupos funcionales presentes,
20 tales como los grupos tiol, carboxilo, amino, e hidroxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos tiol, carboxilo, amino, e hidroxilo protegidos son aquéllos que se pueden convertir bajo
25 condiciones ligeras en los grupos tiol, carboxilo, amino, e

hidroxilo libres, sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

El propósito de introducir grupos protectores es proteger a los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de la reacción y bajo las condiciones utilizadas para realizar una transformación química deseada. La necesidad y elección de grupos protectores para una reacción particular es conocida por los expertos en la técnica, y depende de la naturaleza del grupo funcional que se vaya a proteger (grupo tiol, carboxilo, amino, etcétera), de la estructura y estabilidad de la molécula de la que sea parte el sustituyente, y de las condiciones de la reacción.

Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones, y su introducción y remoción, se describen, por ejemplo, en J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, N.Y. (1973); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N.Y. 3ª edición (1999), y también en "The Peptides", Volumen I, Schroeder and Luebke, Academic Press, Londres, N.Y. (1965).

La preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con el proceso (a), que involucra la condensación de una amina de la fórmula II con el ácido de la fórmula III o un derivado funcional reactivo del mismo, se realiza mediante la metodología bien conocida para la síntesis de péptidos.

La condensación de acuerdo con el proceso (a) de un

40

aminoéster de la fórmula II con un ácido carboxílico libre de la fórmula III se realiza convenientemente en la presencia de un agente de condensación, tal como diciclohexilcarbodi-imida o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida e

5 hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, clorodimetoxitriazina, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (Reactivo BOP), o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y trietilamina ó N-metilmorfolina, en

10 un solvente polar inerte, tal como dimetilformamida o cloruro de metileno, de preferencia a temperatura ambiente.

La condensación de un aminoéster de la fórmula II con un derivado funcional reactivo de un ácido de la fórmula III en la forma de un haluro de ácido, convenientemente un cloruro de

15 ácido, o un anhídrido mixto, se realiza en un solvente inerte, tal como tolueno o cloruro de metileno, convenientemente en la presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, o una base orgánica tal como trietilamina, N-metilmorfolina, o piridina, de preferencia a

20 temperatura ambiente.

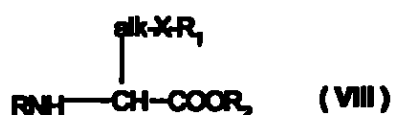
Los derivados funcionales reactivos de los ácidos carboxílicos de la fórmula III de preferencia son haluros de ácido (por ejemplo, el cloruro de ácido) y anhídridos mixtos, tales como el anhídrido de pivaloilo o de isobutiloxicarbonilo,

25 o ésteres activados tales como benzotriazol, 7-azabenzotriazol,

o hexafluorofeniléster.

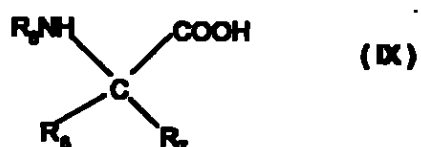
El material de partida de la fórmula II se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la presente e ilustrados en los ejemplos.

5 La preparación de un material de partida de la fórmula II involucra la acilación de un éster de la fórmula VIII:



10

en donde alk, X, R, y R₁ tienen el significado definido anteriormente, y COOR₂ representa carboxilo esterificado (por ejemplo, en donde R₂ es alquilo inferior o
15 bencilo) con un aminoácido apropiadamente N-protegido (o un derivado funcional reactivo) de la fórmula IX:



20

en donde R₆ y R₇ tienen el significado definido anteriormente en la presente, y R₅ es un grupo protector de amino lábil, por ejemplo t-butoxicarbonilo, para obtener el
25 compuesto N-protegido correspondiente de la fórmula II:

La condensación de un compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula IX se realiza mediante la metodología bien conocida en la síntesis de péptidos, por ejemplo como se describe anteriormente para la condensación de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. El grupo N-protector se remueve de acuerdo con los métodos bien conocidos en este campo, por ejemplo, el T-butoxicarbonilo se remueve con ácido anhídrido tal como ácido trifluoroacético o HCl.

Los aminoésteres y ácidos de partida de los compuestos de las fórmulas VIII y IX, respectivamente, son conocidos en la materia, o si son nuevos, se pueden preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en este campo, por ejemplo, o como se ilustra en la presente. Los ésteres de aminoácidos de la fórmula VIII de preferencia son los enantiómeros S.

Los materiales de partida de la fórmula III son conocidos, o si son nuevos, se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales. Los materiales de partida se preparan, por ejemplo, a partir de los α -aminoácidos racémicos u ópticamente activos correspondientes, mediante su conversión al derivado α -bromo, seguida por su desplazamiento con inversión de configuración utilizando el derivado de tiol apropiado de la fórmula VII, bajo condiciones básicas, por ejemplo, como se ilustra en la Solicitud de Patente Europea

Número 524,553 publicada el 27 de enero de 1993. La S-desbencilación de los productos finales resultantes se realiza mediante disociación reductiva, por ejemplo con níquel de Raney en etanol. La S-desacilación se realiza, por ejemplo, mediante
5 hidrólisis catalizada con base, con hidróxido de sodio acuoso diluido. Los materiales de partida cíclicos de la fórmula III se pueden preparar mediante el tratamiento del ácido carboxílico cíclico (por ejemplo, ácido ciclopentancarboxílico) con azufre en la presencia de una base fuerte, tal como
10 dietilamida de litio.

La preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con el proceso (b), que involucra la condensación de un ácido de la fórmula IV con un éster de aminoácido de la fórmula V, se realiza de una forma similar al proceso (a).
15 Similarmente, los materiales de partida de la fórmula IV se preparan mediante la condensación de un ácido de la fórmula III con un éster correspondiente a los aminoácidos gem-disustituídos de la fórmula IX (en donde R_9 es ahora hidrógeno) bajo condiciones similares a las descritas anteriormente,
20 seguido por la remoción del grupo protector de carboxilo.

La preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con el proceso (c), que involucra el desplazamiento de un grupo saliente Y en un compuesto de la fórmula VI con un derivado de tiol R_3' -SH como una sal del mismo, se realiza de
25 acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

Un grupo hidroxilo esterificado reactivo, representado por Y, es un grupo hidroxilo esterificado por un ácido inorgánico u orgánico fuerte. Los grupos Y correspondientes son en particular halógeno, por ejemplo cloro, bromo, o yodo, también los grupos sulfoniloxilo, tales como los grupos alquilo inferior- ó arilsulfoniloxilo, por ejemplo, los grupos (metan-, etan-, bencen-, ó toluen-)sulfoniloxilo, y también el grupo trifluorometilsulfoniloxilo.

El desplazamiento se realiza en un solvente inerte, tal como dimetilformamida o cloruro de metileno en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y similares, a temperatura ambiente o elevada.

Utilizando una sal de $R_3'SH$ (por ejemplo, tioacetato de potasio), la reacción se realiza en ausencia de una base, en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida.

De una manera similar, los materiales de partida de la fórmula VI se pueden preparar mediante la reacción del derivado de dipéptido de la fórmula II con un ácido de la fórmula:



en donde R_4 y R_5 e Y tienen el significado definido

anteriormente, bajo las condiciones descritas para el proceso (a).

Los compuestos de la fórmula X, en donde Y es halógeno, tales como los ácidos α -bromocarboxílicos, son conocidos y se preparan, por ejemplo, como se describe en la
5 Solicitud Internacional Número WO 99/55726 publicada el 4 de noviembre de 1999.

Los compuestos de la invención y los intermediarios, por ejemplo aquéllos de las fórmulas II, V, y VI, que tienen la
10 cadena lateral alk-X-R_1 , se preparan a partir de los compuestos correspondientes que tienen la cadena lateral $\text{alk-X}'$, en donde X' representa amino, hidroxilo, tiol, o un grupo saliente adecuado, de acuerdo con la metodología conocida en la materia e ilustrada en la presente. Por ejemplo, los ácidos y ésteres
15 de la fórmula V se pueden obtener empezando con serina, homoserina, treonina, cisteína, y similares, de preferencia en una forma ópticamente activa.

Ciertos compuestos de la invención e intermediarios se pueden convertir unos con otros de acuerdo con las
20 reacciones generales bien conocidas en este campo.

Los mercaptanos libres se pueden convertir a los derivados de S-acilo, mediante su reacción con un derivado reactivo de un ácido carboxílico (correspondiente a R_3 siendo acilo en la fórmula I), tal como un anhídrido de ácido o el cloruro, de
25 preferencia en la presencia de una base, tal como trietilamina,

en un solvente inerte tal como acetonitrilo o cloruro de metileno.

Los alcoholes libres y los fenoles se pueden convertir a los derivados de acilo correspondientes, por ejemplo mediante su reacción con un cloruro de ácido correspondiente en la presencia de una base, tal como trietilamina.

Los mercaptanos libres, en donde R_3 representa hidrógeno, se pueden oxidar hasta los disulfuros correspondientes, por ejemplo mediante oxidación en aire, o con el uso de agentes oxidantes ligeros, tales como yodo en una solución alcohólica. Inversamente, los disulfuros se pueden reducir hasta los mercaptanos correspondientes, por ejemplo con agentes reductores, tales como borohidruro de sodio, zinc, y ácido acético, o tributilfosfina.

Los ésteres de ácido carboxílico se pueden preparar a partir de un ácido carboxílico mediante su condensación, por ejemplo, con el haluro correspondiente a R_2-OH , en la presencia de una base, o con un exceso del alcohol en la presencia de un catalizador de ácido, de acuerdo con los métodos bien conocidos en la materia.

Los ésteres de ácido carboxílico y los derivados de S-acilo se pueden hidrolizar, por ejemplo, con álcali acuoso, tal como con carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos. Los grupos S-acilo y éster se pueden remover selectivamente, como

se ilustra en la presente.

De preferencia, y siempre que sea posible, los isómeros preferidos de la invención de la fórmula Ia se preparan a partir de los enantiómeros puros.

- 5 En el caso de que se obtengan mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros), éstas se pueden separar mediante procedimientos conocidos, tales como cristalización fraccionaria y cromatografía (por ejemplo, cromatografía de capa delgada, en columna, por evaporación).
- 10 Los ácidos libres racémicos se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante cristalización fraccionaria de las sales de d- ó l-(α -metilbencilamina, cinconidina, cinconina, quinina, quinidina, deshidroabietilamina, brucina, o estricnina), y similares. Los productos racémicos, si no son
- 15 diastereoisómeros, se pueden convertir primero a los diastereoisómeros con reactivos ópticamente activos (tales como alcoholes ópticamente activos para formar ésteres), los cuales se pueden luego separar como se describe anteriormente, y, por ejemplo, se hidrolizan para obtener el enantiómero individual.
- 20 Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía de líquidos a alta presión utilizando un absorbente quiral; también mediante resolución enzimática, por ejemplo de ésteres con alcalasa.

Las reacciones anteriormente mencionadas se realizan

25 de acuerdo con los métodos estándares, en la presencia o en

ausencia de diluyentes, de preferencia tales como sean inertes para los reactivos y sean solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación alcalinos o ácidos u otros agentes, respectivamente, y/o inertes para los reactivos
5 y que sean solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación alcalinos o ácidos u otros agentes, respectivamente, y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, a temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas, de preferencia cerca del punto de ebullición de los solventes
10 utilizados, a presión atmosférica o superatmosférica.

La invención incluye además cualquier variante de estos procesos, en donde se utiliza un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa del proceso como un material de partida y se realizan cualesquiera pasos restantes,
15 o se descontinúa el proceso en cualquier etapa del mismo, o en donde los materiales de partida se formen bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilicen en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros. Principalmente, en las reacciones se deben utilizar los
20 materiales de partida que conduzcan a la formación de los compuestos indicados anteriormente como preferidos.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso en mamíferos de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables, o
25 composiciones farmacéuticas de los mismos, como medicamentos,

para inhibir tanto ACE como NEP, y, por ejemplo, para la prevención o el tratamiento de desórdenes cardiovasculares, tales como hipertensión, edema, retención de sal, e insuficiencia cardíaca congestiva, ya sea solos o en
5 combinación con uno o más agentes diferentes que sean útiles para el tratamiento de tales desórdenes. Estos pueden ser agentes anti-hipertensivos, agentes anti-ateroescleróticos, agentes cardíacos, agentes diuréticos, agentes antidiabéticos, agentes reductores del colesterol, y similares. Cuando se
10 utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos, se pueden administrar por separado o en una combinación fija.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos que se pueden utilizar en combinación son antagonistas del receptor de angiotensina II, tales como valsartan, losartan, candesartan,
15 eprosartan, irbesartan, y telmisartan; bloqueadores β , tales como bisoprolol, propanolol, atenolol, sotalol, y metoprolol; inhibidores de renina; bloqueadores del canal de calcio, tales como amiodipina, verapamil, diltiazem, bepridil, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, y nisoldipina;
20 inhibidores de sintasa de aldosterona/antagonistas de aldosterona, tales como eplerenona, (+)-fadrozol (Publicación Internacional Número WO 07/76574), espironolactona, y canrenona; diuréticos, tales como furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, metazolona, amilorida, y
25 triamtereno; antagonistas del receptor de vasopresina, tales

como OPC 21268, SR 49059, SR121463A, SR49059, VPA985, OPC31260,
e YM087; fármacos cardiotónicos, tales como enoximona y
levosimendan; antagonistas de endotelina e inhibidores de ECE,
tales como bosentan, BMS193884, TBC3711 y los compuestos dados
5 a conocer en la Publicación Internacional Número WO 99/55726;
agentes anti-ateroescleróticos, en particular agentes
reductores del colesterol, tales como secuestrantes de ácido
biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol); inhibidores
de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba; fibratos,
10 tales como fenofibrato y gemfibrozil; inhibidores de HMG-CoA-
reductasa de estatina, tales como atorvastatina, fluvastatina,
lovastatina, pravastatina, simvastatina, y pitavastatina; y
derivados del ácido nicotínico; agentes tiromiméticos, tales
como los dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos de
15 Norteamérica Número 5,569,674 y en la Publicación Internacional
Número WO 00/58279; también agentes antidiabéticos, tales como
repaglinida, nateglinida, metformina, rosiglitazona,
pioglitazona, gluburida, glipizida, glimepirida, DPP728,
LAF237, NH622, y DRF4158.

20 La presente invención también se refiere al uso de
los compuestos de la invención para la preparación de
composiciones farmacéuticas, en especial composiciones
farmacéuticas que tengan una actividad inhibidora de ACE y NEP,
y, por ejemplo, una actividad anti-hipertensiva.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la

invención son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares, tales como hipertensión, las cuales
5 comprenden una cantidad efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, así como en combinación con otros agentes terapéuticos también útiles
10 para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares, como se indicó anteriormente.

Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad efectiva de los
15 mismos en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para su aplicación enteral o parenteral. Se prefieren las tabletas y las cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo, junto con a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o
20 glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de
25 sodio, y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes,

por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y si se desea, absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y
5 los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica,
10 y/o reguladores del pH. En adición, las composiciones también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75
15 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 al 50 por ciento del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes
20 incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto, opcionalmente con vehículo,
25 opcionalmente una barrera de control de velocidad para

suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

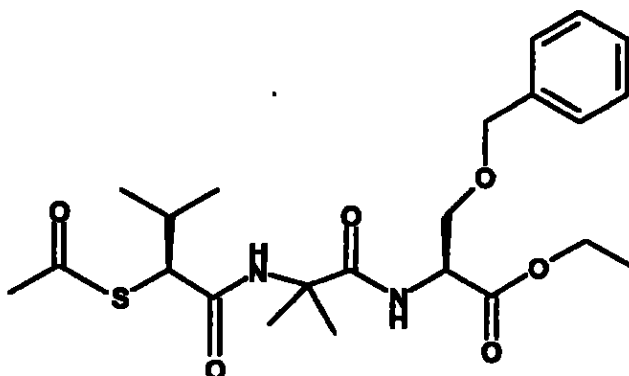
5 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, puede contener entre aproximadamente 10 y 200 miligramos del ingrediente activo. La dosificación del compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, de la
10 edad, y de la condición individual, y de la forma de administración.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se
15 menciona de otra manera, todas las evaporación se realizan bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 y 100 mm Hg. Las rotaciones ópticas (expresadas en grados) se miden a temperatura ambiente a 589 nm (D línea de sodio) u otras longitudes de onda especificadas en los ejemplos. La estructura
20 de los ejemplos se confirma mediante métodos analíticos convencionales, tales como espectro de masas, análisis elemental, RMN, espectroscopía IR, y similares.

Los prefijos R y S se utilizan para indicar la configuración absoluta en cada centro asimétrico.

Ejemplo 1

(a) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina:

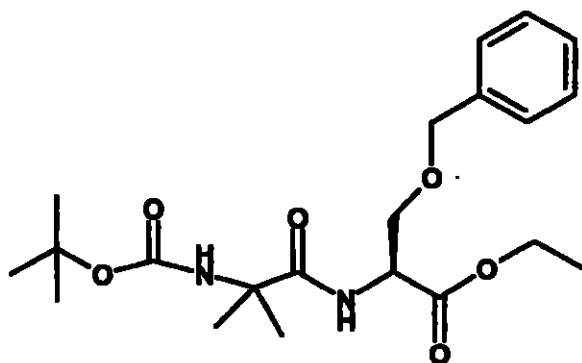


Se disuelve etiléster de N-[2-[-[(R)-3-bromo-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina (4.96 gramos, 10.5 milimoles) en tetrahydrofurano (100 mililitros), y se agrega tioacetato de potasio (6.00 gramos, 52.5 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluye con acetato de etilo (500 mililitros), y se lava con agua (100 mililitros), con una solución de bicarbonato de sodio (100 mililitros dos veces), agua (100 mililitros dos veces), y luego salmuera (50 mililitros). La solución se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, 3:2 de hexano/acetato de etilo), para dar el compuesto del título; p.f. 55-57°C; $[\alpha]^{20}_D$ -63.5° (c = 0.99, CH₃OH); MS (M+H): 467.

El material de partida se prepara como sigue:

Una solución de O-bencil-L-serina. (9.75 gramos, 50 milimoles) en etanol (200 mililitros) se satura con gas de HCl durante 8 minutos. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentra al vacío. El sólido se lava con dietiléter, y se recolecta mediante filtración para dar el clorhidrato de etiléster de O-bencil-L-serina como un sólido blanco.

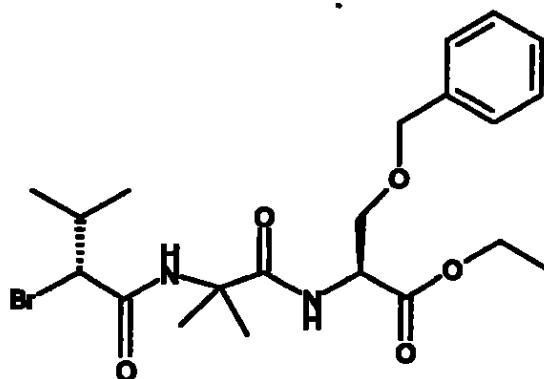
A una solución de BOC- α -metilalanina (3.05 gramos, 15 milimoles), clorhidrato de etiléster de O-bencil-L-serina (3.89 gramos, 15 milimoles), 1-etil-3,3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 2.88 gramos, 15 milimoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT, 2.04 gramos, 15 milimoles) en cloruro de metileno (150 mililitros), se le agrega trietilamina (1.52 gramos, 15 milimoles). La mezcla se agita durante la noche, y luego se concentra al vacío. El residuo se vuelve a disolver en acetato de etilo, y se lava con agua, HCl 1N, agua, y salmuera. La solución se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra para dar el etiléster de N-[2-(BOC-amino)-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina de la fórmula:



El carbamato anterior (6.12 gramos, 15 milimoles) se disuelve en cloruro de metileno (200 mililitros), y se enfría en un baño de hielo. La solución se satura con gas de HCl durante 10 minutos, y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se concentra. Se agrega cloruro de metileno, y el residuo se concentra nuevamente para dar el clorhidrato de etiléster de N-(2-amino-2-metilpropionil)-O-bencil-L-serina como una espuma; MS(M+H):309.

A una solución del clorhidrato de amina anterior (4.90 gramos, 14 milimoles) en cloruro de metileno (150 mililitros), se le agrega sal de di-isopropilamina del ácido (R)2-bromo-3-metilbutanoico (4.03 gramos, 14 milimoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDCI, 2.70 gramos, 14 milimoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT, 1.90 gramos, 14 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua, bicarbonato de sodio diluido, agua, HCl 1N, y luego salmuera. La solución se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar un sólido. El sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, 2:1 de hexano/acetato de etilo), para dar el etiléster de N-[2-(R)-2-bromo-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina de la fórmula:

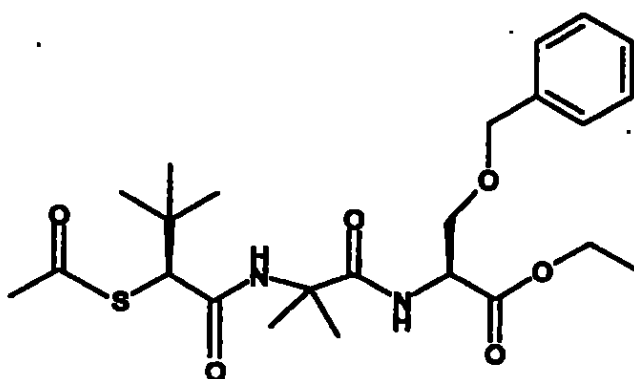
5



De una manera similar, se preparan:

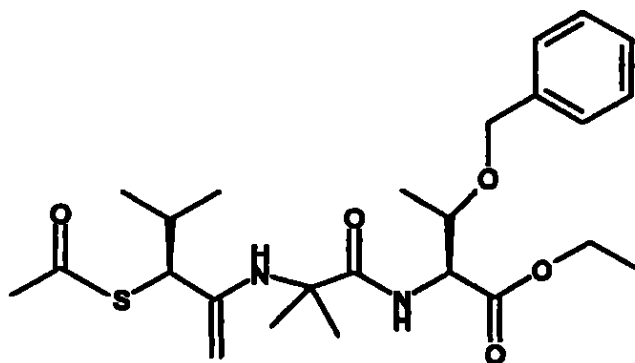
(b) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3,3-dimetilbutanoila-
10 mino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina:

15



(c) Etiléster de N-[2-[(S)-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-
metilpropionil]-O-bencil-L-treonina; p.f. 121-22°C:

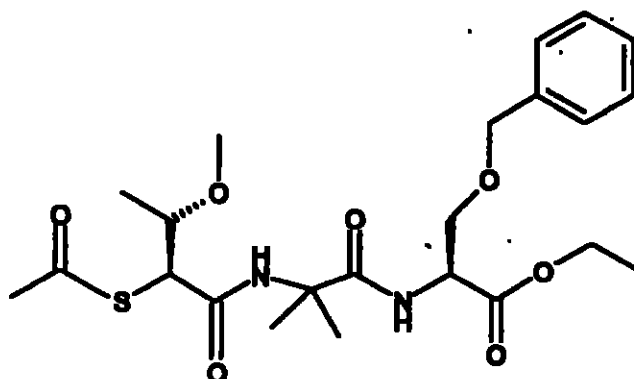
20



25

(d) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetyl-3-metoxibutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina, $[\alpha]_D^{20} + 14.9^\circ$ (c = 1.04, DMSO) :

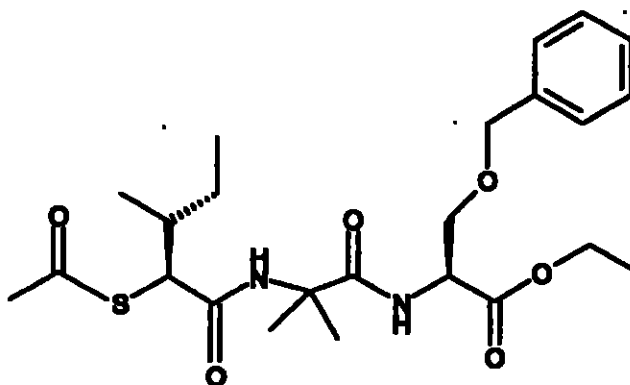
5



10

(e) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetyl-3-metilpentanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D^{20} - 6.93^\circ$ (c = 1.09, CH₃OH) :

15

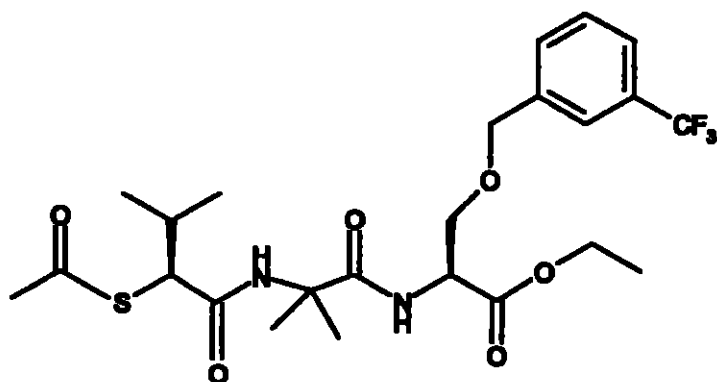


20

(f) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetyl-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-(3-trifluorometilbencil)-L-serina:

25

5



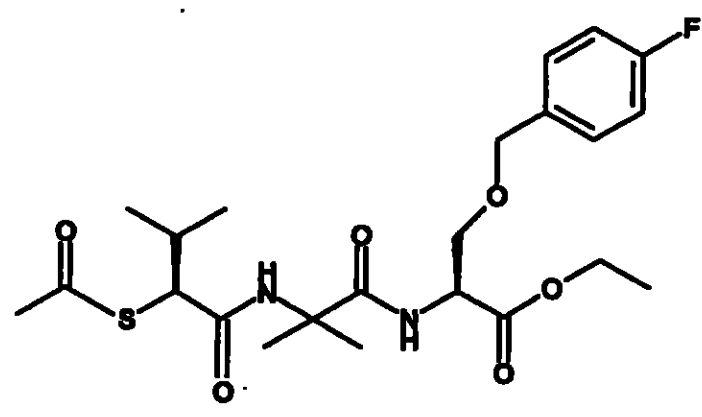
El clorhidrato de etiléster de O-(3-trifluorometilbencuil)-L-serina de partida se prepara como
10 sigue:

A una suspensión de hidruro de sodio (60 por ciento en aceite, 3.04 gramos, 76 milimoles) en N,N-dimetilformamida (60 mililitros) a 0°C, se le agrega BOC-L-serina (7.80 gramos, 38 milimoles). La mezcla se agita durante 1 hora, y luego se
15 agrega cloruro de m-trifluorometilbencilo (7.39 gramos, 38 milimoles). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla se apaga con agua. Se agrega acetato de etilo, y la mezcla se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra para dar un aceite amarillo,
20 el cual se purifica mediante cromatografía por evaporación (SiO₂; hexano/acetato de etilo) para dar un aceite transparente. El residuo se disuelve en etanol (120 mililitros), la solución se enfría a 0°C, y se satura con gas de HCl durante 5 minutos. La mezcla se deja calentar a
25 temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se

concentra para dar el clorhidrato de etiléster de O-(4-trifluorometilbencil)-L-serina.

(g) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-
5 2-metilpropionil]-O-(4-fluorobencil)-L-serina como un aceite:

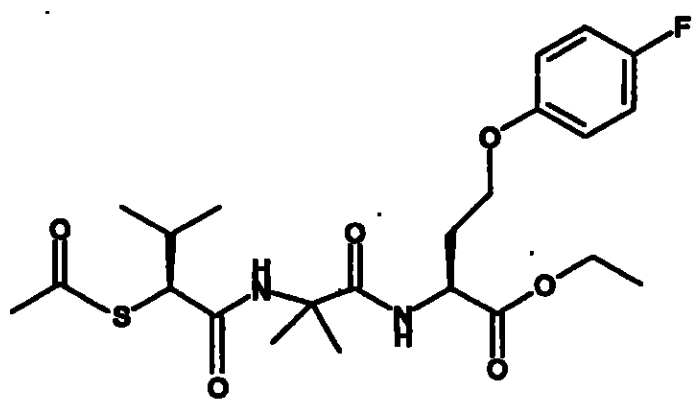
10



15

(h) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-
2-metilpropionil]-O-(4-fluorofenil)-L-homoserina como un
aceite.

20



25

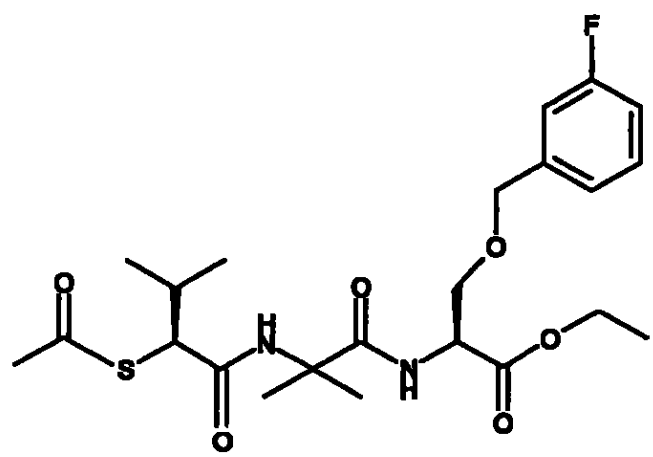
El clorhidrato de etiléster de O-(4-fluorofenil)-L-homoserina de partida se prepara como sigue:

A una solución de t-butiléster de BOC-L-homoserina (3.2 gramos, 11.6 milimoles) en tetrahidrofurano, se le agrega trifenilfosfina (7.59 gramos, 29 milimoles), p-fluorofenol (2.08 gramos, 18.6 milimoles), y 1,1'-azobis-(N,N-dimetilformamida) (3.2 gramos, 18.6 milimoles). La mezcla se agita durante la noche, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y el solvente se remueve para dar un aceite naranja. El aceite se purifica mediante cromatografía por evaporación (SiO₂, 85 por ciento de hexano/15 por ciento de acetato de etilo), para dar un aceite transparente, el cual se disuelve en etanol (100 mililitros), y la solución se satura con gas de HCl, y luego se agita durante la noche. La mezcla se concentra para dar el clorhidrato de etiléster de O-(4-fluorofenil)-L-homoserina como un sólido blanco.

15

(1) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetyl-3-metil-butanoilamino]-2-metilpropionil]-O-(3-fluorofenil)-L-homoserina:

20

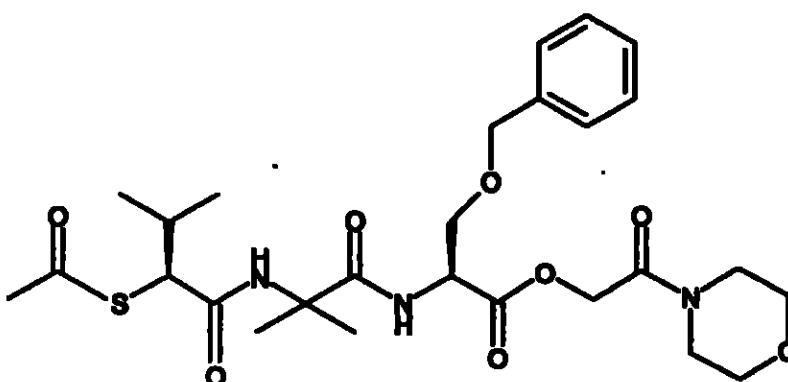


25

(j) Morfolinocarbonilmetiléster de N-[2-[(S)-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano, acetato de etilo, metanol (20:70:10) como un sólido blanco:

5

10



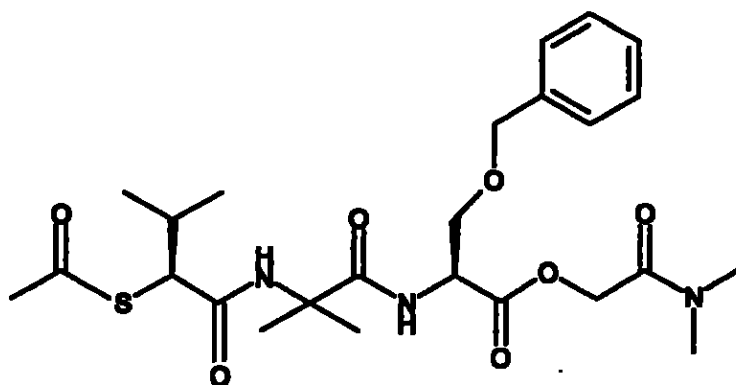
El material de partida se prepara como sigue:

La O-bencil-L-serina (10.0 gramos, 51.3 milimoles),
15 dicarbonato de dterbutilo (11.2 gramos, 51.4 milimoles), e
hidróxido de sodio 1N (103 mililitros, 103 milimoles), se
agitan juntos en 100 mililitros de dioxano a temperatura
ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra al vacío, se
recupera en agua, se acidifica hasta un pH de 1 con HCl 6N, y
20 se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con
agua, luego salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio
anhidro. La mezcla se filtra y se concentra al vacío para dar
BOC-O-bencil-L-serina como un aceite. Se agrega 4-(2-
cloroacetil)morfolina (1.22 gramos, 7.48 milimoles) a una
25 solución de BOC-O-bencil-L-serina (2.20 gramos, 7.46

milimoles), trietilamina (0.075 gramos, 7.43 milimoles), y yoduro de sodio (0.11 gramos, 0.73 milimoles) en 5 mililitros de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, luego con salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtra y se concentra al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo:metanol (35:60:5), para dar el morfolinocarbonilmetiléster de BOC-O-bencil-L-serina como un aceite incoloro. Se burbujea gas de HCl a través de una solución del éster de carbamato (1.72 gramos, 4.08 milimoles) en cloruro de metileno (50 mililitros) durante 5 minutos, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentra al vacío para dar el morfolinocarbonilmetiléster de O-bencil-L-serina como una espuma.

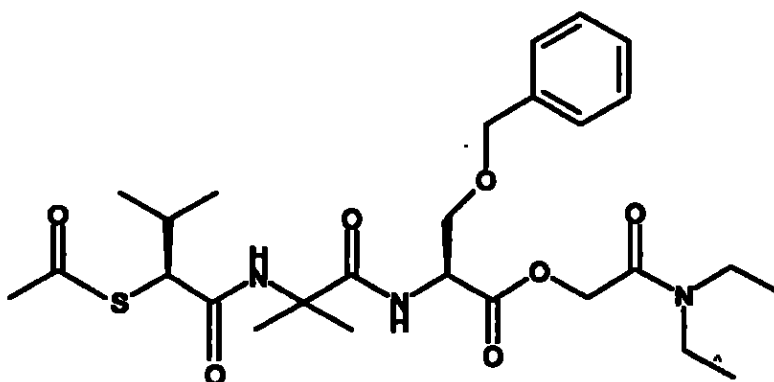
(k) Dimetilaminocarbonilmetiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; se prepara y se purifica como se describe para el compuesto del Ejemplo 1(j):

5



(1) Dietilaminocarbonilmetiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; se
 10 prepara como se describe para el compuesto del Ejemplo 1(j), y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexano, acetato de etilo, metanol (35:60:5):

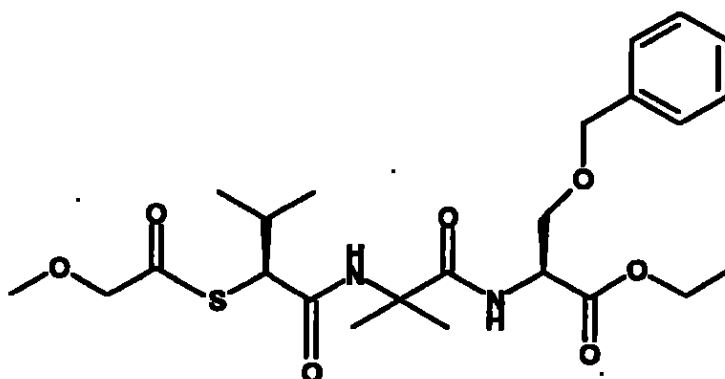
15



20 (m) Etiléster de N-[2-[(S)-[(metoxiacetil)tio]-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D$
 - 55.27°; (c = 1.084, CH₃OH):

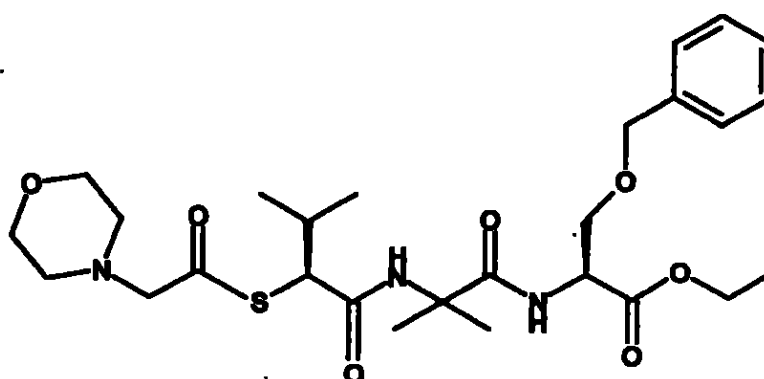
25

5



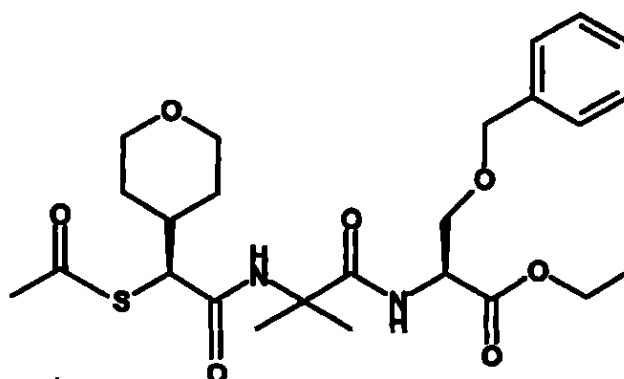
(n) Etiléster de N-[2-[(S)-2-[(morfolinoacetil)tio]-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D$
 10 -48.61° (c = 1.098, CH₃OH):

15



(o) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-2-(4-tetrahidropiranil)acetilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D^{20} -55.4^\circ$ (c = 0.83, DMSO):

20



25

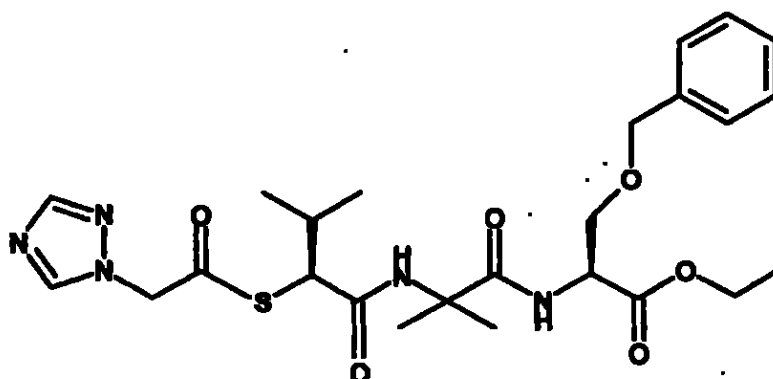
El ácido (D)- α -bromo- α -(4-tetrahidropiranil)-acético de partida se puede preparar como sigue:

Una solución de nitrito de sodio (4.71 gramos, 68.3 milimoles) en 35 mililitros de agua, se agrega por goteo a una
 5 solución helada (0°C) de (D)- α -bromo- α -(4-tetrahidropiranil)-glicina (J. Am. Chem. Soc., Volumen 117, páginas 9375-9376 (1995)) (7.05 gramos, 44.3 milimoles) y HBr al 48 por ciento (acuoso) (70 mililitros) en 35 mililitros de agua. Al terminarse la adición, la mezcla se deja calentar a temperatura
 10 ambiente, y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extrae con acetato de etilo; la capa orgánica se lava en secuencia con agua, tiosulfato de sodio acuoso al 5 por ciento, y salmuera, luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se filtra y se concentra al vacío para dar
 15 ácido (D)- α -bromo- α -(4-tetrahidropiranil)-acético como un sólido.

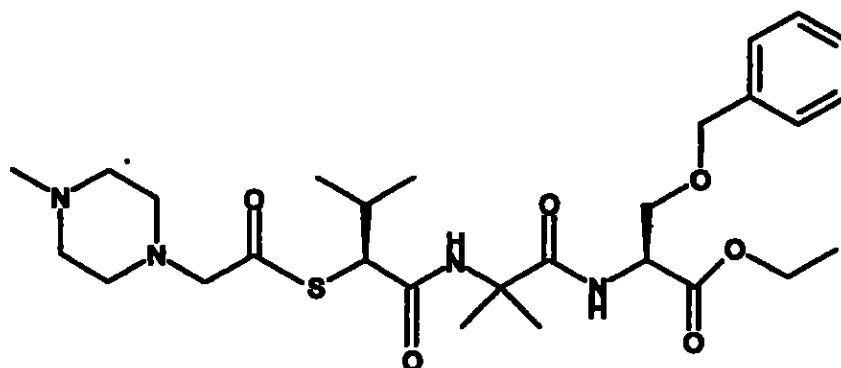
(p) Etiléster de N-[2-[(S)-2-[(1-(1,2,4)-triazol)tioacetil]-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; p.f. 106-107°C; $[\alpha]_D$ 61.46° (c = 1.09, CH₃OH):

20

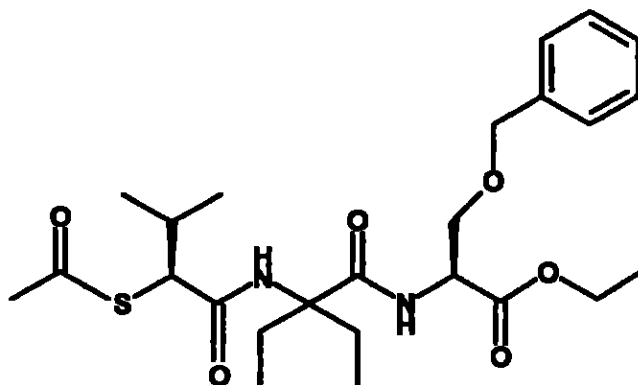
25



(q) Etiléster de N-[2-[(S)-2-[(4-metilpiperazino)tioacetil]-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; p.f. 95-96°; $[\alpha]_D$ 48.5° (c = 0.935, CH₃OH):

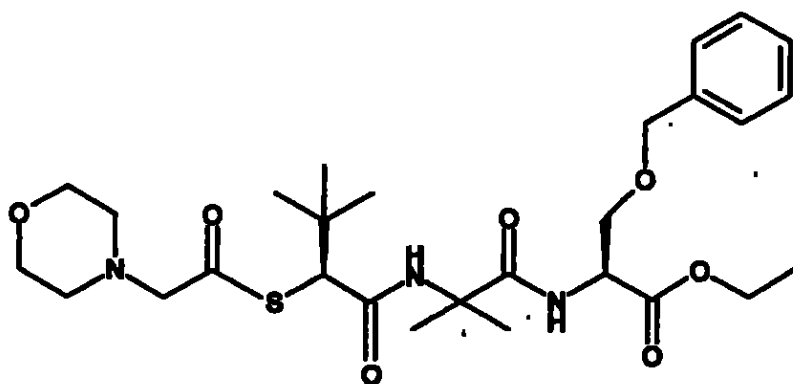


(r) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-etilbutanoil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D$ -83.6° (c = 1.07, CH₃OH):



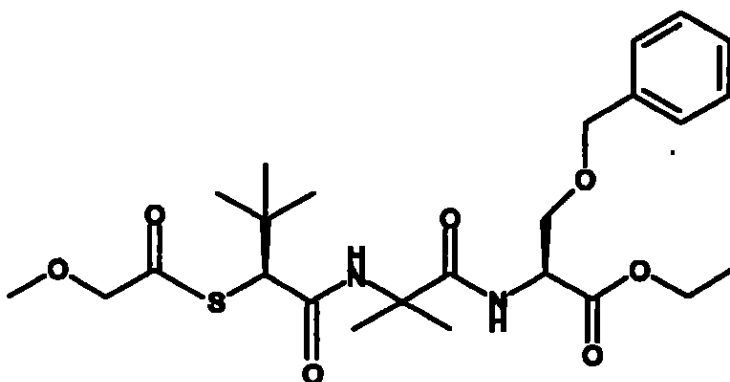
(s) Etiléster de N-[2-[(S)-2-(morfolinotioacetil)-3,3-dimetilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D$ -55.5° (c = 1.008, DMSO):

5



(t) Etiléster de N-[2-[(S)-2-[(metoxiacetil)tio]-3,3-dimetilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D$
 10 -61.67° (c = 1.024, DMSO):

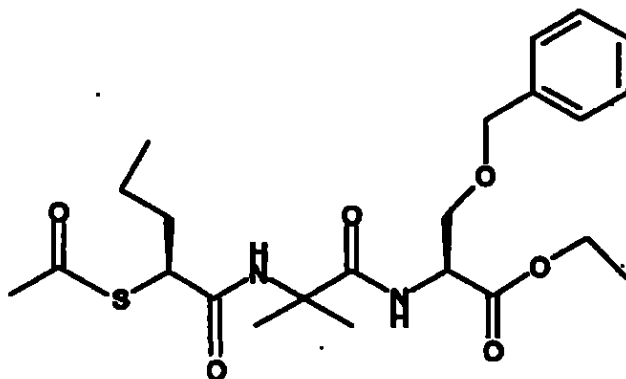
15



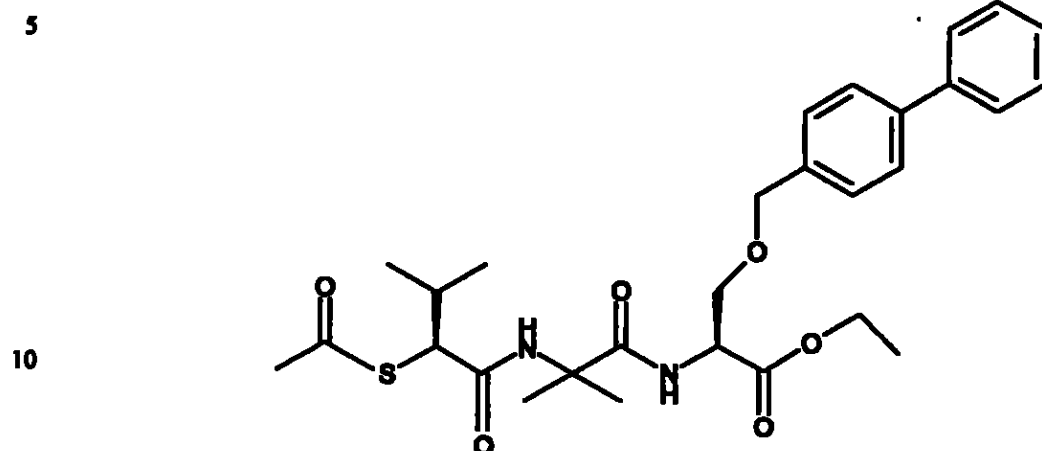
20

(u) Etiléster de N-[2-[(S)-2-(tioacetyl)pentanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina:

25



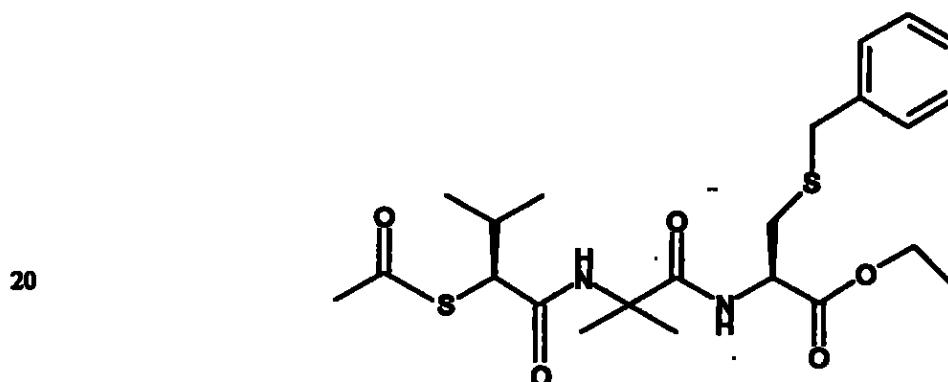
(v) Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil]-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-(4-bifenililmetil)-L-serina:



Ejemplo 2

Etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-S-bencil-L-cisteína:

15



El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1, y se recristaliza a partir de metiliterbutiléter/hexano, p.f. 69-71°C.

25

El material de partida se prepara como sigue:

Se burbujea HCl(g) en una solución de BOC-S-bencil-L-cisteína (9.33 gramos, 30 milimoles) en etanol (200 mililitros) durante 15 minutos. El recipiente se tapa y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora al vacío, y el residuo se agita en dietiléter (150 mililitros) durante 1.5 horas, para dar el clorhidrato de etiléster de S-bencil-L-cisteína como un sólido.

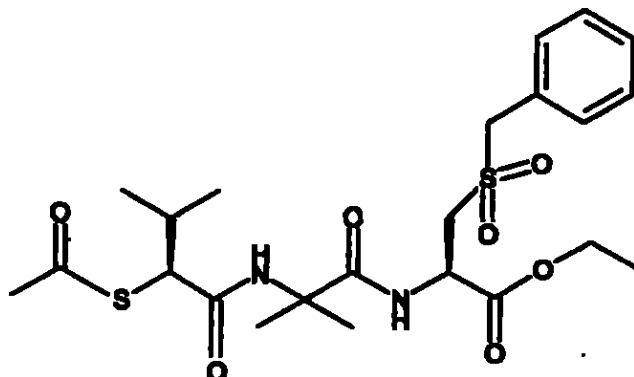
Una mezcla del clorhidrato de etiléster de S-bencil-L-cisteína (7.98 gramos, 29 milimoles), BOC- α -metilalanina (5.89 gramos, 29 milimoles), trietilamina (2.93 gramos, 29 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 3.92 gramos, 29 milimoles), y EDCI (5.57 gramos, 29 milimoles) en cloruro de metileno (200 mililitros), se agita bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, y el residuo se disuelve en acetato de etilo (200 mililitros). La solución se lava con agua (50 mililitros), HCl 1N (50 mililitros), agua (50 mililitros), bicarbonato de sodio al 5 por ciento (50 mililitros), agua (50 mililitros), y finalmente salmuera (25 mililitros). Luego la solución se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad para dar el etiléster de N-[2-(BOC-amino)-2-metilpropionil]-S-bencil-L-cisteína.

Ejemplo 3

Etiléster del ácido N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(bencilsulfonil)-propiónico:

5

10



El compuesto anterior se prepara de una manera similar al Ejemplo 1.

El material de partida se prepara como sigue:

15

20

25

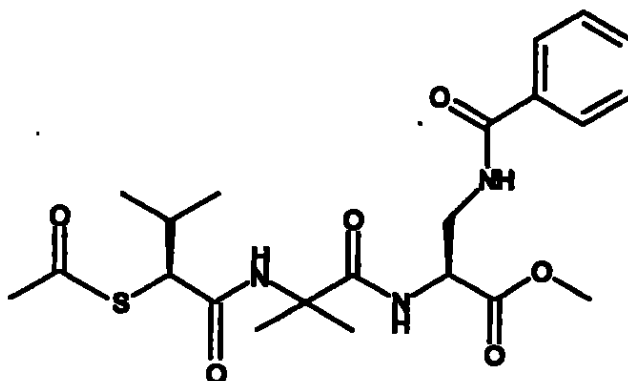
A una solución del etiléster de N-[2-(BOC-amino)-2-metilpropionil]-S-bencil-L-cisteína (7.21 gramos, 17 milimoles) en cloruro de metileno (250 mililitros) bajo una atmósfera de argón, se le agrega ácido m-cloroperbenzoico (8.77 gramos, 51 milimoles), y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evapora a sequedad, y el residuo se disuelve en acetato de etilo (300 mililitros). La solución se lava con bicarbonato de sodio al 5 por ciento (50 mililitros tres veces), agua (50 mililitros), y salmuera (25 mililitros). La solución se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora al vacío para dar el etiléster del ácido N-[2-(BOC-

amino)-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(bencilsulfonil)-
propiónico.

Ejemplo 4

5 (a) Metiléster del ácido N²-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(benzoilamino)-propiónico:

10



15 Una mezcla de cloruro de benzoílo (0.085 mililitros, 0.73 milimoles), clorhidrato de metiléster del ácido N²-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2,3-diaminopropiónico (0.29 gramos, 0.73 milimoles), y trietilamina (0.15 mililitros, 1.49 milimoles) en cloruro de metileno (10 mililitros), se agita a temperatura ambiente
20 durante 16 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, y la solución se lava con agua, luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de
25 magnesio anhidro, y se evapora a sequedad para dar un aceite.

El aceite se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con hexano, acetato de etilo (50:50), para dar el compuesto del título como una espuma blanca; p.f. 48-54°C.

- 5 (b) De una manera similar se prepara el metiléster del ácido N^2 -[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(bencensulfonamido)propiónico; p.f. 47-51°C; $[\alpha]_D^{20}$ -41.72 ($c = 1.03$, CH_3OH).

El material de partida se prepara como sigue:

- 10 Una mezcla del clorhidrato de metiléster del ácido (S)-2-amino-3-(BOC-amino)-propiónico (4.6 gramos, 2.1 milimoles) N-CBZ- α -metilalanina (5.0 gramos, 2.1 milimoles), HOAT (2.87 gramos, 2.1 milimoles), EDCI (4.02 gramos, 2.1 milimoles), y trietilamina (2.93 gramos, 2.1 milimoles) en
15 cloruro de metileno (50 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra al vacío. El aceite resultante se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con hexano y acetato de etilo
20 (1:1), para dar el metiléster del ácido N^2 -[2-(CBZ-amino)-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(BOC-amino)-propiónico como una espuma blanca; p.f. 100-101°C.

- Una mezcla del producto anterior (2.14 gramos, 4.90 milimoles), y paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.27
25 gramos) en etanol (50 mililitros), se hidrogena bajo una

presión de 3.15 kg/cm² en un frasco Parr durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite, y se concentra al vacío para dar el clorhidrato de metiléster del ácido N²-[2-amino-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(BOC-amino)-propiónico

5 como un aceite.

Una solución del producto anterior (2.28 gramos, 8.09 milimoles), sal de di-isopropilamina del ácido (R)-2-bromo-3-metilbutanoico (2.16 gramos, 7.13 milimoles), EDCI (1.43 gramos, 1.49 milimoles), y HOAT (1.15 gramos, 8.52 milimoles)
10 en cloruro de metileno (75 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío, y el residuo se recupera en acetato de etilo. la solución de acetato de etilo se lava con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego
15 se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra al vacío. El aceite resultante se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con hexano y acetato de etilo (40:60), para dar el metiléster del ácido N²-[2-[(R)-2-bromo-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(BOC-amino)-propiónico como una
20 espuma blanca.

Una mezcla del producto anterior (1.31 gramos, 2.82 milimoles), y tioacetato de potasio (1.28 gramos, 11.2 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y se diluye con acetato
25 de etilo. La mezcla se lava con agua, una solución saturada de

bicarbonato de sodio, salmuera, y luego se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se concentra a sequedad al vacío, y el aceite resultante se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con hexano y acetato de etilo (40:60), para dar
5 el metiléster del ácido N-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2-amino-3-(BOC-amino)-propiónico.

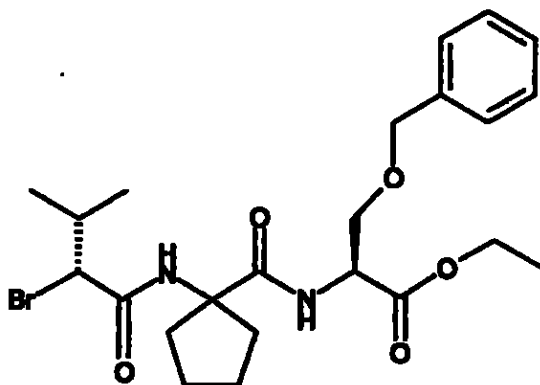
Se burbujea gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución del compuesto anterior (1.01 gramos, 2.19
10 milimoles) en 50 mililitros de cloruro de metileno durante aproximadamente 5 minutos, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se concentra al vacío para dar el clorhidrato de metiléster del ácido N²-[2-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-(S)-2,3-
15 diaminopropiónico.

Ejemplo 5

A una solución de ácido 1-[(R)-2-bromo-3-metilbutanoilamino]ciclopentancarboxílico (1 gramo, 3.42
20 milimoles), clorhidrato de etiléster de O-bencil-L-serina (0.89 gramos, 3.42 milimoles), diciclohexilcarbodi-imida (0.7 gramos, 3.42 milimoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.47 gramos, 3.42 milimoles) en cloruro de metileno, se le agrega trietilamina (0.48 mililitros, 3.42 milimoles). La mezcla se
25 agita durante 24 horas, y luego se lava con salmuera y se

concentra al vacío para dar un aceite amarillo claro. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice-hexano/acetato de etilo), para dar el etiléster de N-[1-(R)-2-bromo-3-metilbutanoilamino]-ciclopentancarbonil]-O-bencil-L-serina de la fórmula:

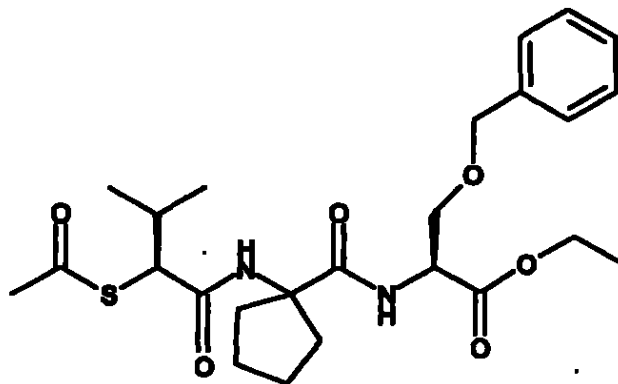
10



El compuesto de bromo (0.7 gramos, 1.41 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (50 mililitros), y se agrega tioacetato de potasio (0.19 gramos, 1.69 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra al vacío para dar un aceite amarillo. El material crudo se purifica mediante cromatografía por evaporación (gel de sílice, hexano/acetato de etilo), para dar un semisólido, el cual se tritura con hexano para dar el etiléster de N-[1-[(S)-2-tioacetil-3-metilbutanoilamino]-ciclopentancarbonil]-O-bencil-L-serina de la fórmula:

25

5



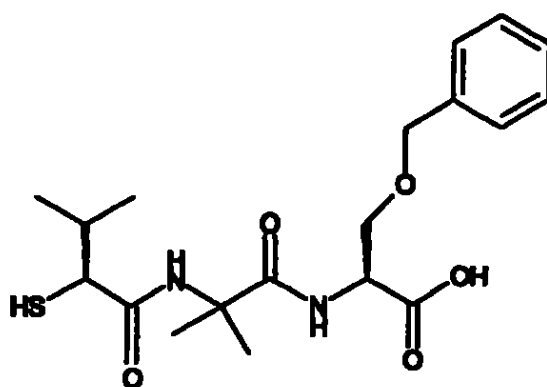
El material de partida de ácido 1-[(R)-2-bromo-3-metilbutanoilamino]ciclopentancarboxílico se prepara
 10 esencialmente mediante la metodología descrita en la
 Publicación Internacional Número WO 99/55726, mediante la
 condensación de la sal de di-isopropilamina del ácido (R)-2-
 bromo-3-metilbutanoico (preparada a partir de L-valina) con el
 clorhidrato de metiléster de cicloleucina.

15

Ejemplo 6

(a) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina:

20



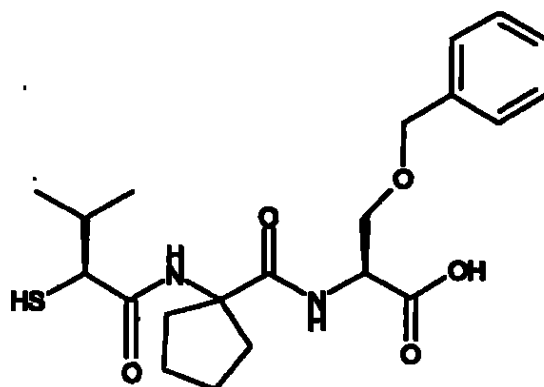
25

A una solución del S-acetiletiléster del Ejemplo 1 (0.47 gramos, 1 milimol) en metanol (10 mililitros), se le agrega hidróxido de sodio 1 N (5.0 mililitros, 5 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se acidifica a un pH de 1 con HCl 1N, y luego se concentra al vacío. Al residuo se le agrega acetato de etilo. La mezcla se lava con NaOH 1N. Luego la fase acuosa combinada se acidifica y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y luego se concentra al vacío. La trituración con hexano produce una espuma blanca; p.f. 57-70°C; $[\alpha]_D^{20}$ -16.8° (c = 1.032, DMSO); MS(M+H):397.

De una manera similar, se preparan los siguientes:

(b) N-[1-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-ciclopentancarbonil]-O-bencil-L-serina; p.f. 132-136°C (se cristaliza a partir de hexano/t-butilmetiléter):

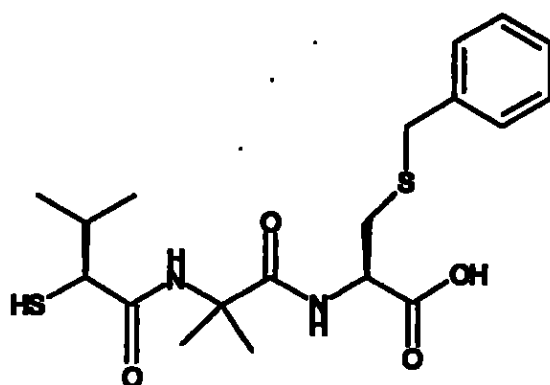
20



25

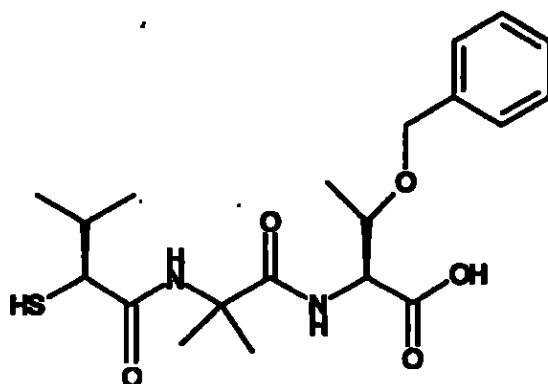
(c) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-S-bencil-L-cisteína; p.f. 81-87°C; $[\alpha]_D^{20}$ -37.87 (c= 0.545, DMSO):

5



(d) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-treonina; p.f. 61-64°C:

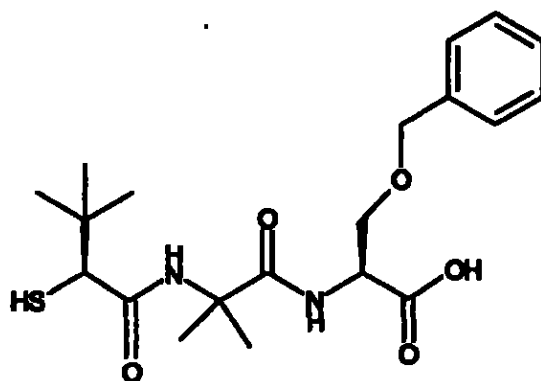
10



15

(e) N-[2-[(S)-2-mercapto-3,3-dimetilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; p.f. 128-130°C; $[\alpha]_D$ -2.46 (c = 1.06, DMSO):

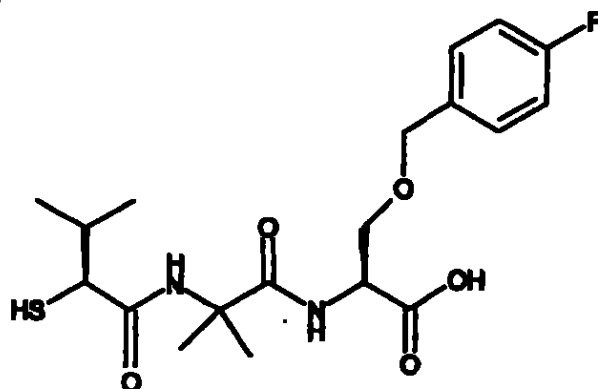
20



25

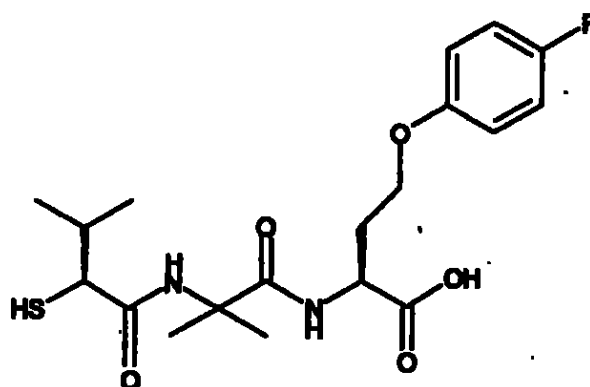
(f) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-(4-fluorobencil)-L-serina; p.f. 50-54°C:

5



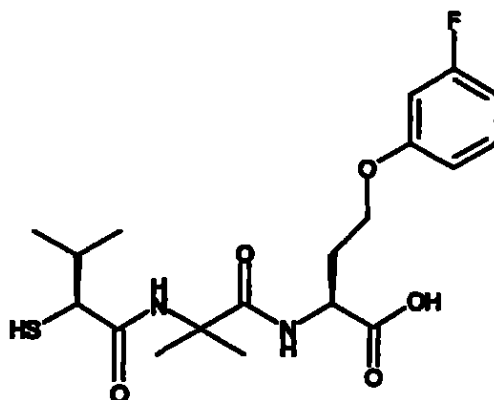
(g) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-(4-fluorofenil)-L-homoserina; p.f. 127-128°C:

15



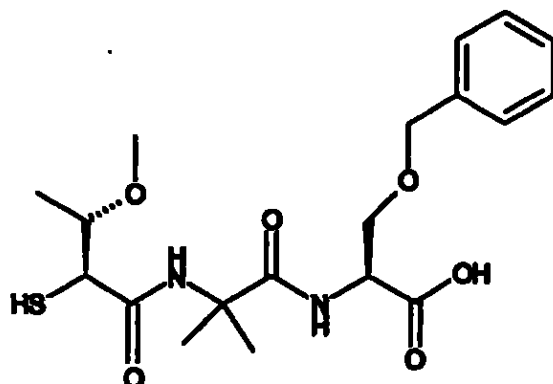
(h) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-(3-fluorofenil)-L-homoserina; p.f. 50-56°C:

20

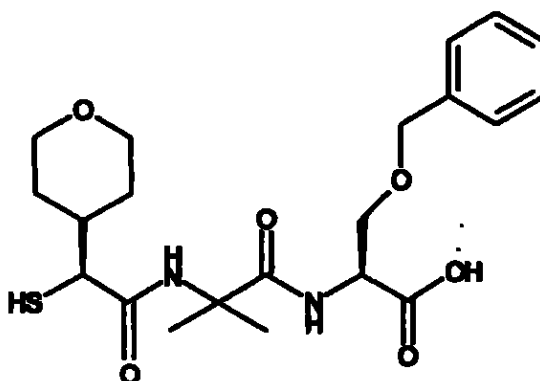


25

(i) N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metoxibutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; $[\alpha]_D^{20} +18.85$ (c = 0.997, DMSO):



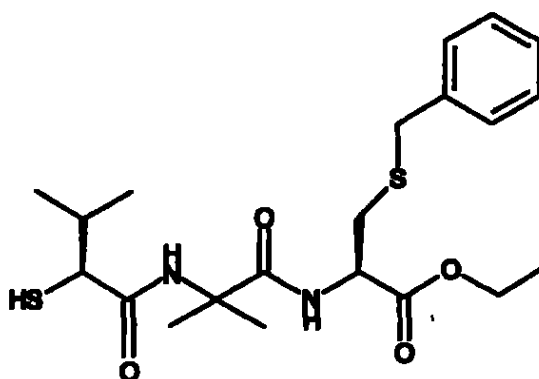
(j) N-[2-[(S)-2-mercapto-2-(4-tetrahidropiranil)acetilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; p.f. 184-189°C; $[\alpha]_D^{20} -24.94$ (c = 1.013, DMSO):



Ejemplo 7

(a) Etiléster de N-[2-[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-S-bencil-L-cisteína:

5

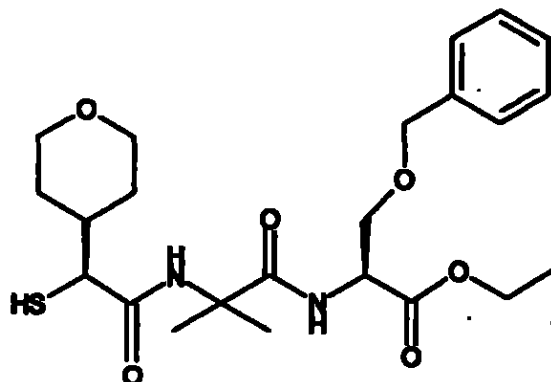


Bajo una atmósfera de argón, el compuesto de tioacetilo del Ejemplo 2 (0.48 gramos, 1.0 milimol) se disuelve en EtOH absoluto (5 mililitros), y se trata con NaOH 1N (1.0 mililitro, 1.0 milimol). La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente antes del tratamiento con HCl 1N hasta un pH de 3. La mezcla se evapora para remover la mayor parte del EtOH, y el residuo acuoso se extrae con EtOAc (19 mililitros dos veces). Los extractos combinados se lavan con H₂O (5 mililitros), y luego con una solución de salmuera (5 mililitros). La solución se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra al vacío. El producto se solidifica a partir de terbutilmetiléter/hexano, para dar el producto; p.f. 87-91°C.

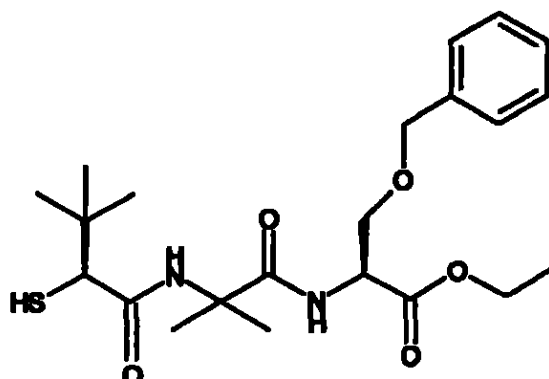
20

(b) De una manera similar, se prepara el etiléter de N-[2-[(S)-2-mercapto-2-(4-tetrahidropiranil)acetilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina; p.f. 85-93°C; $[\alpha]_D$ -37.21°C (c = 1.012, DMSO):

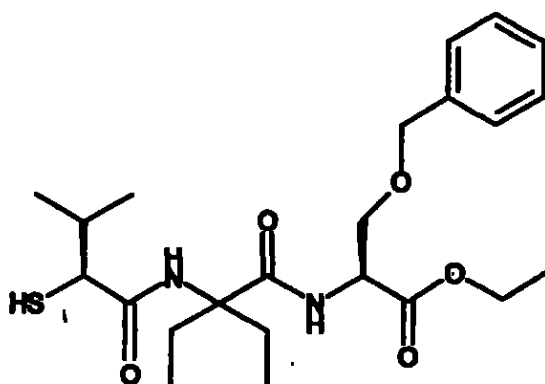
25



(c) De una manera similar se prepara el etiléster de N-[2-
[(S)-2-mercapto-3,3-dimetilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-
bencil-L-serina; aceite; $[\alpha]_D -20.9^\circ$ ($c = 1.025$; DMSO):

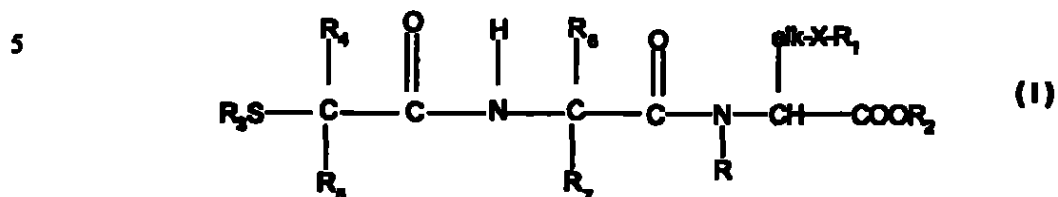


(d) De una manera similar se prepara el etiléster de N-[2-
[(S)-2-mercapto-3-metilbutanoilamino]-2-etilbutanoil]-O-bencil-
L-serina; $[\alpha]_D -31.48^\circ$ ($c = 0.955$, CH_3OH):



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

10 R representa hidrógeno, alquilo inferior, arilalquilo inferior carbocíclico o heterocíclico, o cicloalquilalquilo inferior;

R₁ representa alquilo inferior, cicloalquilo, arilo carbocíclico o heterocíclico, o biarilo; ó R₁ representa
 15 (cicloalquilo, arilo carbocíclico, arilo heterocíclico, o biarilo)-alquilo inferior;

alk representa alquileno inferior;

R₃ representa hidrógeno o acilo;

R₄ representa hidrógeno, alquilo inferior
 20 opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico o heterocíclico, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, biarilo, biarilalquilo inferior, oxacicloalquilo, tiacicloalquilo, azacicloalquilo, u (oxacicloalquilo, tiacicloalquilo, o
 25 azacicloalquilo)-alquilo inferior;

R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; ó

R₄ y R₅, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno, cicloalquilideno benzo-fusionado; u (oxacicloalquilideno, tiacicloalquilideno, o
5 azacicloalquilideno) de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por alquilo inferior o arilalquilo inferior;

R₆ representa alquilo inferior, arilo carbocíclico o heterocíclico, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, biarilo, o
10 biarilalquilo inferior;

R₇ representa alquilo inferior, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, o biarilalquilo inferior; o

R₆ y R₇, junto con el átomo de carbono con el que
15 están unidos, representan cicloalquilideno de 3 a 10 miembros que puede estar sustituido por alquilo inferior o arilalquilo inferior, o que puede estar fusionado con un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado; u (oxacicloalquilideno, tiacicloalquilideno, o
20 azacicloalquilideno) de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por alquilo inferior o arilalquilo inferior; o 2,2,2-norbornilideno;

X representa -O-, -S(O)_n-, -NHSO₂-, -NHCO-;

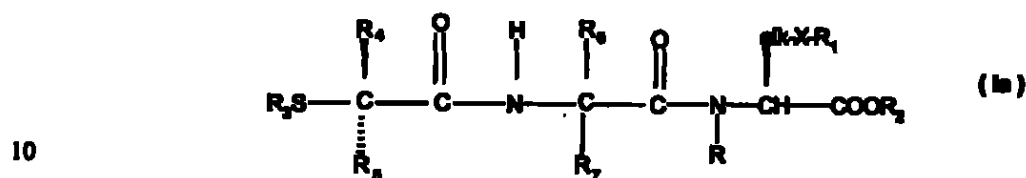
n es cero, uno o dos; y

25 COOR₂ representa carboxilo o carboxilo derivado en la

forma de un éster farmacéuticamente aceptable;

o un derivado de disulfuro que se derive a partir de este compuesto, en donde R_3 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:



o un derivado de disulfuro que se derive a partir de este compuesto, en donde R_3 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R y R_3 representan hidrógeno; R_1 representa alquilo inferior, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono, arilo carbocíclico o heterocíclico, o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; alk representa alquileno inferior; X representa $-O-$ ó $-S(O)_n$, en donde n representa cero o dos; R_3 representa hidrógeno o acilo; R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, oxacicloalquilo, oxacicloalquilalquilo inferior, o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; R_5 representa
- 20
- 25 hidrógeno; o R_4 y R_5 , combinados con el átomo de carbono con el

que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 átomos de carbono; R_6 y R_7 representan alquilo inferior; o R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 miembros; COR_2 representa
5 carboxilo, o carboxilo derivado en la forma de un éster farmacéuticamente aceptable; o un derivado de disulfuro que se derive a partir de este compuesto, en donde R_3 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,
10 en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa alquilo inferior, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono, arilo carbocíclico o heterocíclico, o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; alk representa alquileno inferior; X representa $-O-$ ó $-S(O)_n$, en donde n representa cero
15 o dos; R_3 representa hidrógeno o acilo; R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, oxacicloalquilo, oxacicloalquilalquilo inferior, o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; R_3 representa hidrógeno; o R_4 y R_5 , combinados con el átomo de carbono con el
20 que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 átomos de carbono; R_6 y R_7 representan alquilo inferior; o R_6 y R_7 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, representan cicloalquilideno de 5 ó 6 miembros; $COOR_2$ representa carboxilo, o carboxilo derivado en la forma de un
25 éster farmacéuticamente aceptable; derivados de disulfuro que

se deriven a partir de estos compuestos, en donde R_3 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa arilo carbocíclico o heterocíclico o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; R_3 representa hidrógeno o alcanoilo inferior opcionalmente sustituido; R_4 representa alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidropiraniilo, o alcoxiilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo inferior; R_6 y R_7 representan ambos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y son idénticos; X representa -O- ó -S-; alk representa metileno; $COOR_2$ representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, (dialquilaminocarbonilo inferior)-alcoxicarbonilo inferior, o (morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, o pirrolidinocarbonilo)-alcoxicarbonilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa arilo carbocíclico o heterocíclico o (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo inferior; R_3 representa hidrógeno o alcanoilo inferior opcionalmente sustituido; R_4 representa alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidropiraniilo, o alcoxiilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo inferior; R_6 y R_7 representan ambos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y son idénticos; X representa -O- ó -S-; alk representa metileno;

COOR₂ representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, (dialquilaminocarbonilo inferior)-alcoxicarbonilo inferior, o (morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, o pirrolidinocarbonilo)-alcoxicarbonilo inferior; o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa arilo carbocíclico o arilo carbocíclico-alquilo inferior, en donde arilo carbocíclico representa fenilo, o fenilo sustituido por
10 uno o dos de hidroxilo, alcanoiloxilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, trifluorometoxilo, o halógeno; R₃ representa hidrógeno ó alcanóilo inferior; R₄ representa alquilo inferior, 4-tetrahidropiranilo, o alcoxilo inferior de 1 a 4 átomos de
15 carbono-alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R₆ y R₇ representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno o etileno; y COOR₂ representa carboxilo o alcoxicarbonilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,
20 en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa arilo carbocíclico o arilo carbocíclico-alquilo inferior, en donde arilo carbocíclico representa fenilo, o fenilo sustituido por uno o dos de hidroxilo, alcanoiloxilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo,
25 trifluorometoxilo, o halógeno; R₃ representa hidrógeno ó

alcanoílo inferior; R_4 representa alquilo inferior, 4-tetrahidropirani-
lo, o alcoxi-
lo inferior de 1 a 4 átomos de
carbono-alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R_6 y R_7
representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno o
5 etileno; y COOR_2 representa carboxilo o alcoxycarbonilo
inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa fenilo,
fluorofenilo, bencilo, o fluorobencilo; R_3 representa
10 hidrógeno, alcanoílo inferior, o alcanoílo inferior sustituido
por alcoxi-
lo inferior; R_4 representa isopropilo, butilo
terciario, 1-metoxietilo, ó 4-tetrahidropirani-
lo; R_6 y R_7
representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno;
y COOR_2 representa carboxilo o alcoxycarbonilo inferior; o una
15 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R y R_5 representan hidrógeno; R_1 representa fenilo,
fluorofenilo, bencilo, o fluorobencilo; R_3 representa
hidrógeno, alcanoílo inferior, o alcanoílo inferior sustituido
20 por alcoxi-
lo inferior; R_4 representa isopropilo, butilo
terciario, 1-metoxietilo, ó 4-tetrahidropirani-
lo; R_6 y R_7
representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno;
y COOR_2 representa carboxilo o alcoxycarbonilo inferior; o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación

10, en donde R y R₅ representan hidrógeno; R₁ representa fenilo; R₃ representa hidrógeno, acetilo, o metoxiacetilo; R₄ representa isopropilo o butilo terciario; R₆ y R₇ representan metilo; X representa -O-; alk representa metileno; y COOR₂
5 representa carboxilo o etoxycarbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un método para inhibir tanto la enzima convertidora de angiotensina como la endopeptidasa neutra en mamíferos, el cual comprende administrar a un mamífero que lo
10 necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Un método para prevenir o tratar desórdenes cardiovasculares en mamíferos, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad efectiva de un
15 compuesto de la reivindicación 1.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, para el tratamiento de hipertensión, edema, retención de sal, o insuficiencia cardíaca congestiva.

15. Una composición farmacéutica que comprende una
20 cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 0 2 / 0 5 2 9 3

International Application No.

14 MAY 2002

(14.05.2002)

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) 4-31996A

Box No. I TITLE OF INVENTION

Dipeptide Derivatives

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

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

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box

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

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

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (if this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

AT

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

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

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

☒ agent☐ common
representative

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

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11

Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

Sheet No. ...2...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> FINK, Cynthia Anne 1 Kensington Court Lebanon, NJ 08833 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> 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: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> 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: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <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 (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> 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: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

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

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

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & 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, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

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

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

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

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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

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

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

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

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

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 15 May 2001 (15.05.01)	60/291,088	US		
item (2) 11 December 2001 (11.12.01)	60/339,575	US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA /

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

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

Number of
declarations

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

Sheet No. ...6...

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listing part) : 47 claims : 4 abstract : 1 drawings : — Sub-total number of sheets : 58 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) : — Total number of sheets : 58 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	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): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : — 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37586 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : — 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2) : 2 7. ☐ translation of international application into (language): : — 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : — 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : — (ii) ☐ (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 : — (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column : — 10. ☐ other (specify): : —	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>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).</i>		
In the name of the applicants The representative  25.04.2002 GROS, Florent AV 36671 + 37586		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 14 MAY 2002 (14.05.02)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	

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

Y

Corporate Intellectual Property

13. Dez. 2002

PCT	APP	INT	IL	PS	Copy:
-----	-----	-----	----	----	-------

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Florent
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

13/12/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31996A

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 02/05293

International filing date
(day/month/year)

14/05/2002

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bruno Danti

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)**

OMPI

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional (43) Fecha de la Publicación Internacional: 21 de noviembre de 2002 (21.11.2002)	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 02/092622 A3
(51) Clasificación de Patente Internacional¹: C07K 5/06, A61P 9/12, A61K 38/04 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/03293 (22) Fecha de Presentación Internacional: 14 de mayo 2002 (14.05.2002) (25) Idioma de Presentación: Inglés (26) Idioma de Publicación: Inglés (30) Información de Prioridad: 60/291,088 15 de mayo 2001 (15.05.2001) US 60/339,575 11 de diciembre de 2001 (11.12.2001) US (71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). (71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT): (72) Inventores; y (75) Inventores/Solicitantes (solo para US): FINK, Cynthia, Anne [US/US]; 1 Kensington Court, Lebanon, NJ 08833 (US).	(74) Agente: GROS, Florent; Novartis AG, Corporación de Propiedad Intelectual, Departamento de Patentes y Marcas, CH-4002 Basel (CH). (81) Estados Designados (nacionales): 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW. (84) Estados Designados (regionales): Patente Europea (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). Publicación: - Con reporte de búsqueda internacional (86) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional 10 de abril de 2003 <i>Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Guía sobre códigos y abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la gaceta del TCP.</i>	
(54) Título: DERIVADOS DE DIPEPTIDO QUE TIENEN UN GRUPO 2-TIOACILO N-TERMINAL COMO INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA (57) Resumen: Compuestos de la fórmula I en donde R, R1, COOR2, R3-R7, alk, y X tienen los significados como se definen, siendo éstos útiles como inhibidores dobles de la enzima convertidora de angiotensina y de la endopeptidasa neutra, así como inhibidores de la enzima convertidora de endotelina. En una modalidad preferida R y R5 representan hidrógeno; R1 representa bencilo; R3 representa hidrógeno, acetilo o metoxiacetilo; R4 representa isopropilo o butilo terciario; R6 y R7 representan metilo; X representa - O-; alk representa metileno; y COOR2 representa carboxilo o etoxicarbonilo		

WO 02/092622 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092622 A2

- (51) International Patent Classification: C07K 5/00 (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/05293
- (22) International Filing Date: 14 May 2002 (14.05.2002) (84) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CZ, CU, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/291,088 ✓ 15 May 2001 (15.05.2001) US
60/339,575 ✓ / 11 December 2001 (11.12.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for all designated States except AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Branner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): FINK, Cynthia, Anne [US/US]; 1 Kensington Court, Lebanon, NJ 08833 (US).
- Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DIPEPTIDE DERIVATIVES

(57) Abstract: Compounds of the formula [formula] wherein, $R_1, R_2, COOR_3, R_7$, and x have meaning as defined, such being useful as dual inhibitors of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase, as well as inhibitors of endothelin converting enzyme.

WO 02/092622 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092622 A3 ✓

- (51) International Patent Classification⁷: C07K 5/06, (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
A61P 9/12, A61K 38/04
- (21) International Application Number: PCT/EP02/05293 ✓
- (22) International Filing Date: 14 May 2002 (14.05.2002) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/291,088 15 May 2001 (15.05.2001) US ✓
60/339,575 11 December 2001 (11.12.2001) US ✓
- (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): 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, SE, TR).
- (71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
10 April 2003
- (71) Applicant (*for all designated States except AT*): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (*for US only*): FINK, Cynthia, Anne [US/US]; 1 Kensington Court, Lebanon, NJ 08833 (US).
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: DIPEPTIDE DERIVATIVES HAVING A N-TERMINAL 2-THIOACYL GROUP AS VASOPEPTIDASE INHIBITORS

(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein R, R₁, COOR₂, R₃-R₇, alk, and X have meaning as defined, such being useful as dual inhibitors of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase, as well as inhibitors of endothelin converting enzyme. In a preferred embodiment, R and R₃ represent hydrogen; R₁ represents benzyl; R₂ represents hydrogen, acetyl or methoxycarbonyl; R₄ represents isopropyl or *tert*-butyl; R₆ and R₇ represent methyl; X represents -O-; alk represents methylene; and COOR₂ represents carboxyl or ethoxycarbonyl.

WO 02/092622 A3

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31996A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/05293	International filing date (day/month/year) 14/05/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/05/2001
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

DIPEPTIDE DERIVATIVES HAVING A N-TERMINAL 2-THIOACYL GROUP AS VASOPEPTIDASE INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☐ as suggested by the applicant.

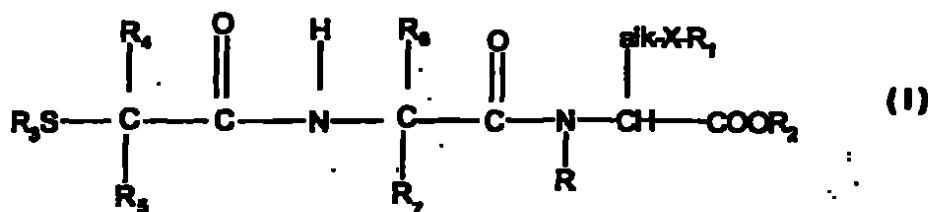
☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

ABSTRACT OF THE INVENTION

Compounds of the formula



wherein R, R₁, COOR₂, R₃-R₇, alk, and X have meaning as defined, such being useful as dual inhibitors of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase, as well as inhibitors of endothelin converting enzyme.

In a preferred embodiment,

~~11. A compound according to claim 10 wherein~~ R and R₆ represent hydrogen; R₁ represents benzyl; R₃ represents hydrogen, acetyl or methoxyacetyl; R₄ represents isopropyl or tert-butyl; R₅ and R₇ represent methyl; X represents -O-; alk represents methylene; and COOR₂ represents carboxyl or ethoxycarbonyl; ~~or a pharmaceutically acceptable salt thereof.~~

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05293

106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K5/06 A61P9/12 A61K38/04		
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 C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CORIC ET AL: "Optimal recognition of neutral endopeptidase and angiotensin-converting enzyme active sites by mercaptoacyldipeptides as a means to design potent dual inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 6, 1996, pages 1210-1219, XP002092013 ISSN: 0022-2623	1,2, 12-15
Y	abstract; page 1211, paragraph joining left- and right-hand columns; table 1, in particular compounds 3 and 4 --- -/--	3-11
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 2002		Date of mailing of the international search report 13/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5016 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fausti, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 591 891 A (ROQUES BERNARD-PIERRE ET AL) 7 January 1997 (1997-01-07) column 8, lines 1-36; column 9, lines 13-18; compounds of table I on columns 13 and 14, line 9; column 15, line 55 - column 16, line 40; column 17, lines 9-11; column 18, line 64 -column 19, line 9; table III	1,2, 12-15
Y	ROBL J A ET AL: "Recent advances in the design and development of vasopeptidase inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, no. 12, 1999, pages 1665-1677, XP002203837 ISSN: 1354-3776 abstract; page 1670, right-hand column, lines 36-40; compounds 1-30, in particular compounds 9 and 28	3-11
A	WO 99 55726 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); FINK CYNTHIA ANNE) 4 November 1999 (1999-11-04) cited in the application abstract; page 12, lines 14-18; claim 1; examples 6P,12F	1-15
A	WO 99 19346 A (HERGENROEDER STEFAN ;BASF AG (DE); KLING ANDREAS (DE); AMBERG WILH) 22 April 1999 (1999-04-22) abstract; claim 1; examples 1,2	1-15

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

Although claims 12-14 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.: 12-14

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/05293

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.: 12-14
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

International Application No

PCT/EP 02/05293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5591891	A	07-01-1997	FR 2679564 A1	29-01-1993
			AU 2326892 A	23-02-1993
			CA 2113358 A1	04-02-1993
			WO 9302099 A1	04-02-1993
			EP 0524553 A1	27-01-1993
			EP 0595878 A1	11-05-1994
			JP 6509335 T	20-10-1994
			US 5801274 A	01-09-1998
			MX 9204301 A1	01-03-1993
WO 9955726	A	04-11-1999	AU 3819999 A	16-11-1999
			BR 9909805 A	26-12-2000
			CA 2323691 A1	04-11-1999
			CN 1297453 T	30-05-2001
			WO 9955726 A1	04-11-1999
			EP 1073674 A1	07-02-2001
			HU 0101640 A2	28-09-2001
			JP 2002513032 T	08-05-2002
			NO 20005293 A	18-12-2000
			PL 343594 A1	27-08-2001
			SK 15812000 A3	12-03-2001
WO 9919346	A	22-04-1999	DE 19745151 A1	15-04-1999
			AU 9626498 A	03-05-1999
			WO 9919346 A1	22-04-1999
			EP 1023318 A1	02-08-2000
			JP 2001519440 T	23-10-2001
			ZA 9809313 A	13-04-2000

111

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

A: GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Sulza	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) 28/02/2003	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente 4-31996A	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/05293	14/05/2002	15/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K5/06		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. X Base de la opinión
- II. Prioridad
- III. X El no-establishment de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. Ciertos documentos citados
- VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. Ciertas observaciones en la solicitud internacional

3. El solicitante está invitado a darle respuesta a esta opinión

Cuándo? Ver el tiempo límite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este término, ver regla 66.2 (d)

Cómo? Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.

Adicionalmente: Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4
Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4bi
Para una comunicación informal con el examinador ver regla 66.6

Si no se presenta una respuesta, el informe del examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.

4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar internacional debe ser establecido conforme a la regla 66.2 es: 15/09/2003.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:	Oficial Autorizado/ Examinador
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Oficial de formalidades (incluyendo prórrogas de términos)
	Teléfono: (+49- 89) 2399 2828

I. Base del Informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido ni será materia del examen preliminar internacional en relación con las reivindicaciones respecto de las cuales no se ha realizado la búsqueda (Art. 17 (2) (a) y regla 66.1 (e) del PCT; ver también el Informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

1. Si fuera llevado a cabo el examen internacional preliminar (ver el punto III), se señala lo siguiente:
2. A la luz de los documentos citados en el Informe de búsqueda internacional, se considera que la invención, tal como es definida por lo menos por algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido objeto del reporte de búsqueda internacional, parecen no cumplir con los criterios mencionados en el artículo 33(1) del PCT, esto es que parece no tener novedad o nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados como X y/o Y y las correspondientes referencias de las reivindicaciones).
3. Si se presentan modificaciones, el solicitante debe cumplir con los requisitos de la regla 66.8 del PCT e indicar el fundamento de las modificaciones en los documentos de la solicitud como originalmente fueron presentados (artículo 34 (2) (b) del PCT), de lo contrario las modificaciones no deberán ser tenidas en cuenta para el establecimiento del reporte de examen preliminar. Se resalta el hecho al solicitante de que si la solicitud contiene un número innecesario de reivindicaciones independientes, ningún examen se llevará a cabo respecto de las reivindicaciones.

NB: Si el solicitante decide pedir un examen de fondo detallado, el reporte de un examen preliminar internacional será establecido normal y directamente. Excepcionalmente, el examinador podrá emitir una segunda opinión escrita, lo cual deberá ser explícitamente solicitado.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

- 3. März 2003

APPL. AMP. F/L. PS. Copy:

PCT

HORITY

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 28/02/2003

Applicant's or agent's file reference
4-31996A

REPLY DUE
within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 02/05293

International filing date (day/month/year)

14/05/2002

Priority date (day/month/year)

15/05/2001

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

C07K5/06

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

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

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

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4b1. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 15/09/2003

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion 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 and will not be 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

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. 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).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

SEPKINDUSIKLA T LITENJLO

Radicação : 81107250 00000000 Folio: 114
 Fecha (HH): 2003-12-02 14:02:00
 Transite : 011 PCI-PRIMEI J/S PRIMEI 411 PRIMEI PRIMEI
 Comandante: JESSE AUGUSTINO DE SOUSA PRIMEIROS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:

Edwina Newton

Fecha: 2-12-2003

EXPEDIENTE 03-105928

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
|

SISTEMA DE REGISTRO

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

scncia	Codigo	Ctrl	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE JIMENA



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N° 11401

ASUNTO:	Radicación N°	03-105928
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/05293
	Fecha inicio fase nacional	15/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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).
- ☐ Los solicitantes relacionados en el petitorio de la solicitud nacional difieren de los relacionados en la solicitud internacional.

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.

26 DIC. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.