

2F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-128322

54 TITULO

Uso de inhibidores de vasopeptidasa
en el tratamiento de nefropatia.

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/35 // A61P3/10 //
A61P9/10

71 SOLICITANTE

Avantis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania.

74 APODERADO

Gustavo Hollmann Restrepo

22 BOGOTA, D C,

23 de diciembre de 2004

(SS)

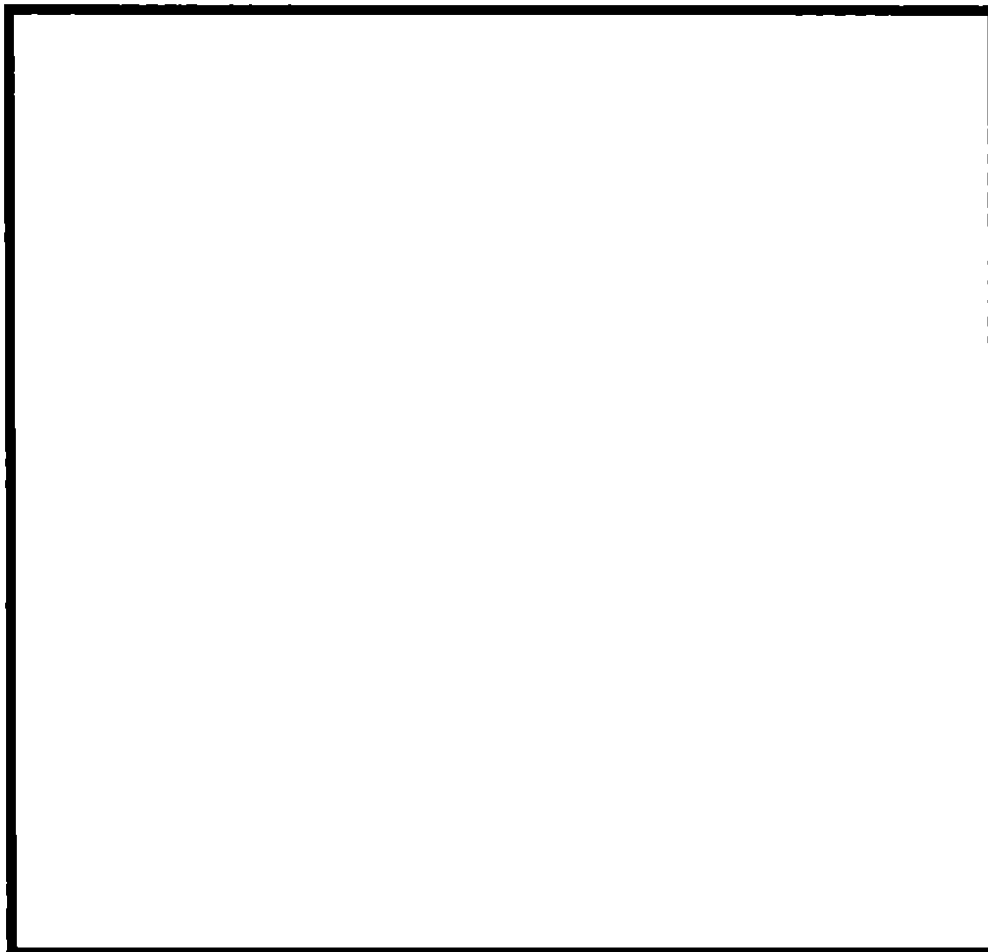
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
② SOLICITANTE (71)	Nombre AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Dirección Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania Nacionalidad o Domicilio Frankfurt, Alemania Lugar de Constitución Alemania Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____		IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra 11ª No 94-76 - Of 308 Teléfono 6161948 Fax 6163976 E-mail _____		IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.878.023 TP 5903
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre SCHÄFER Stefan Dirección Altkönigstrasse 9c, Nacionalidad o Domicilio 65843 Sulzbach, Alemania		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2003/006276</u> Fecha <u>Junio 13, 2003</u> Publicación Internacional No <u>WO 2004/002492 A1</u> Fecha <u>Enero 8 de 2004</u>			
⑥ Título (54) <u>USO DE INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA EN EL TRATAMIENTO DE NEFROPATIA</u>			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/55 ; A61P3/10, A61P9/10</u>			
⑧ PRIORIDAD SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen <u>Alemania</u>	(32) Fecha <u>Junio 28, 2002</u>	(31) Numero de Solicitud <u>102 29 180 2</u>
⑨ Comprobante de pago No. <u>04 - 96,256</u> Fecha <u>Diciembre 14, 2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página			

ANEXOS

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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 9903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
LINZ Wolfgang	Huxelrebenweg 54	55129 Mainz, Alemania
BLEICH Markus	Eufinger Strasse 73,	65597 Hünfelden-Dauborn Alemania
HUBER Jochen	Speyererstrasse 3	67133 Maxdorf Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 84128322 00000000 Folios 93
Fecha (AMD) 2004-12-23 16:12:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,256
FECHA DICIEMBRE 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37351886	13/12/2004	2,532,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422,000 00
		TOTAL	422,000 00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 56579

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

G HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr Markus Jacobi
Dr Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

located in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

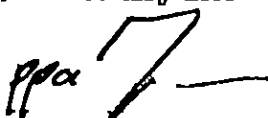
as our true and legal attorneys with the necessary powers 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as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

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

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

Signed in Frankfurt am Main

on this 11th day of February 2000


(Dr Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr Markus Jacobi y
Dr Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

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

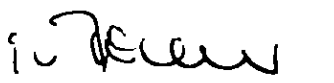
A este efecto, lo(s) faculta(mos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores y efectos de cargo respectivo, y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado, así como tomar las medidas que creyeren convenientes a nuestros intereses, con todas las demás facultades que nos otorga la ley, y por este documento damos fe de su veracidad, validez y fuerza todo cuanto en él se contiene en mi(nuestro) beneficio.

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

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000


(Dr Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr Markus Jacobi
Dr Hans-Jurgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

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

Fed Rep of Germany

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

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

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

es(son) auténtica(s) que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

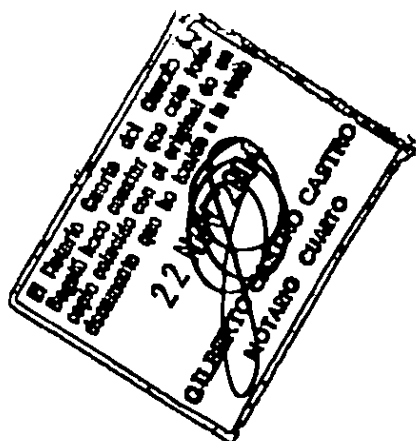
que tiene(n) facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschriften
der

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

- personally known to me -
have signed this document

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt

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

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

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

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

Frankfurt am Main, den 11 Februar 2000


Notary Public
Notar

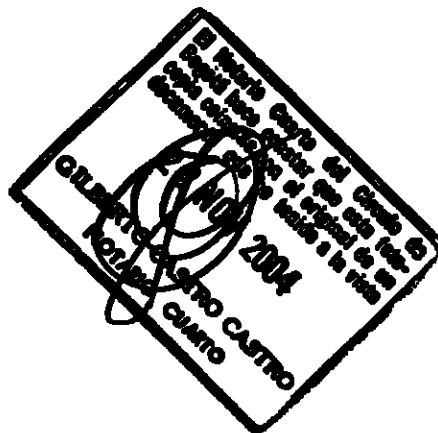


Kostenberechnung

Geschäftswert DM 10 000,--
Gebühr §§ 141,32 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20 --
DM 20 --
DM 6,40
DM 46 40

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars *Dr. Hans Christoph Reich*
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bestätigt, daß der Vor-
genannte zur Vollziehung der Verhandlung
befugt war.

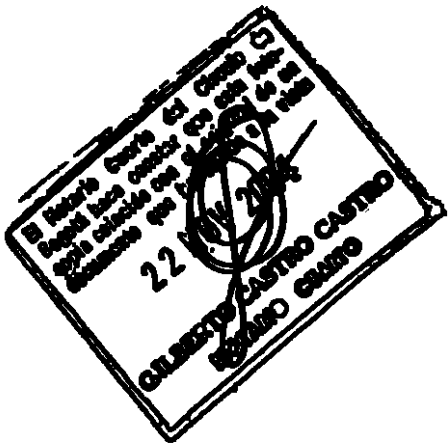
Frankfurt am Main den 27. 1. 52

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



[Signature]
Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

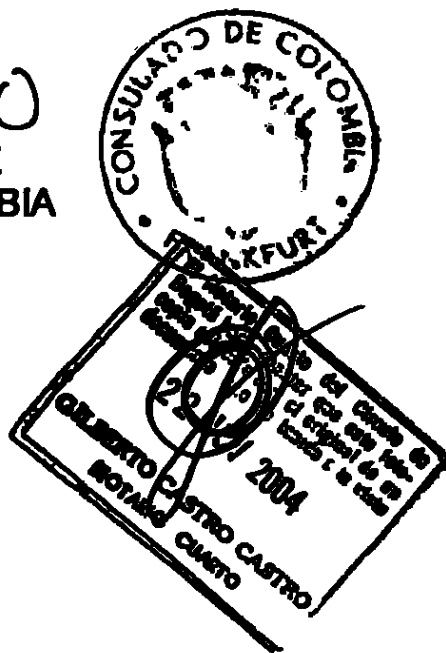
Que los señores Dr Markus Jacobi y Dr Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país

Frankfurt am Main Marzo 10 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

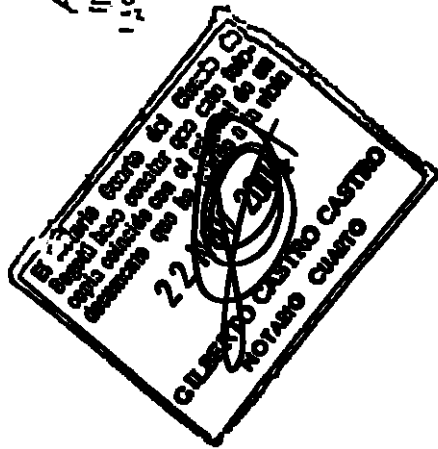


MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
17357
Paredes
F. MAZAREZ
11 JUN 1966

EX-117, 17442-220

2000 MAR 21 AM 20

ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 07-11-2001 BY 60322 UCBAW



8

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

Registro Notarial No 10 para el año 2000

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

1 Dr Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,

2 Dr Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente

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

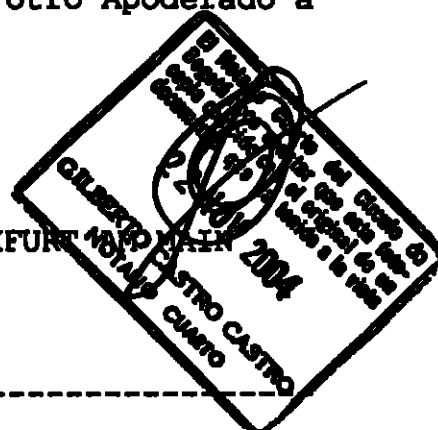
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2 Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT

(Firma y Sello Oficial)

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



Nota de gastos

Valor del negocio = DM 10 000,--

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

DR HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

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

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

Frankfurt am Main, 17 2 2000

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

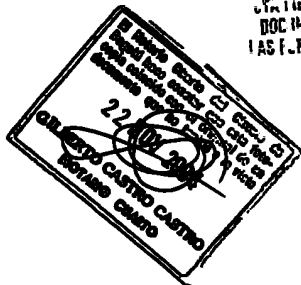


El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8433 Minjusticia

120020
12/2K
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESTINADO
A LAS ELECCIONES INDICADAS

2000 MAR 23 10 48
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 January 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/002492 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/55
A61P 3/10, 9/10

(21) International Application Number
PCT/EP2003/006276

(22) International Filing Date. 13 June 2003 (13.06.2003)

(25) Filing Language. English

(26) Publication Language. English

(30) Priority Data
102 29 180.2 28 June 2002 (28.06.2002) DE

(81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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

(71) Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE] Brünningstrasse 50 65929 Frankfurt (DE).

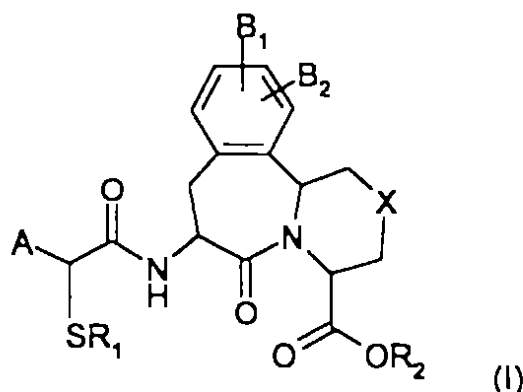
(72) Inventors SCHÄFER, Stefan Altkönigstrasse 9c, 65843 Sulzbach (DE); LINZ, Wolfgang, Huxelrebenweg 54 55129 Mainz (DE); BLEICH, Markus, Bafinger Strasse 73 65597 Hünfelden Dauborn (DE); HUBER, Jochen Speyererstrasse 3 67133 Maxdorf (DE).

Published.

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

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

(54) Title USE OF VASOPEPTIDASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEPHROPATHY



(57) Abstract The invention describes the use of vaso-peptidase inhibitors of the formula (I) for the treatment and/or prophylaxis of nephropathy in diabetic or non-diabetic patients including diabetic or non-diabetic nephropathy glomerulonephritis, glomerular sclerosis nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis microalbuminuria or end stage renal disease or insulin resistance or of metabolic diseases associated with advanced glycation end products such as diabetic complications, diabetic neuropathy diabetic nephropathy diabetic retinopathy cataracts, myocardial infarction and/or diabetic cardiomyopathy or atherosclerosis or endothelial dysfunction

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

REC'D 24 NOV 2003

WIPO PCT

Applicant's or agent's file reference 2002/0044	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 03/06276	International filing date (day/month/year) 13/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/06/2002
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

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 5 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 classes 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.

USE OF VASOPEPTIDASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEPHROPATHY

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.

USE OF VASOPEPTIDASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF NEPHROPATHY**Description**

Use of Vasopeptidase Inhibitors in the Treatment of Metabolic Diseases Nephropathy and AGE associated diseases

5

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

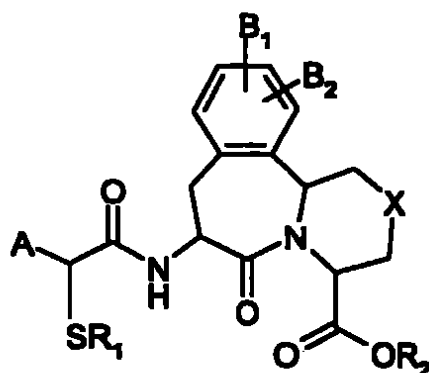
Neutral endopeptidase (NEP) is an enzyme responsible for the metabolism of atrial natriuretic peptide (ANP). Inhibition of NEP results in increased ANP concentrations which in turn leads to natriuresis, diuresis and decreases in intravascular volume, venous return and blood pressure. ANP is released by atrial myocytes in response to atrial stretch or increased intravascular volume. Elevated plasma concentrations of ANP have been demonstrated as a potential compensatory mechanism in various disease states, including congestive heart failure, renal failure, essential hypertension and cirrhosis.

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

U S patent 5 430 145 European patent EP 481522 and WO patent application PCT/EP 02/03668 disclose tricyclic mercaptoacetamide derivatives of the formula (I) useful as ACE and NEP inhibitors i e for the treatment and/or prevention of heart failure and hypertension

5

This invention is directed to the use of a compound of formula (I)



wherein

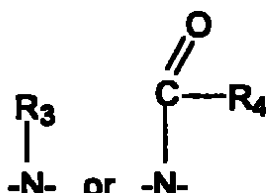
A = H C₁-C₈-alkyl CH₂OCH₂CH₂OCH₃ -(C₁-C₄-alkyl)-aryl

10 R₁ is hydrogen -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ or an acyl group

R₂ is hydrogen -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃ a C₁-C₄-alkyl aryl -(C₁-C₄-alkyl)-aryl or diphenylmethyl

X is -(CH₂)_n wherein n is an integer 0 or 1 -S- -O-

15



wherein R₃ is hydrogen a C₁-C₄-alkyl aryl or aryl-(C₁-C₄-alkyl) and R₄ is -CF₃ C₁-C₁₀-alkyl aryl or aryl-(C₁-C₄-alkyl)

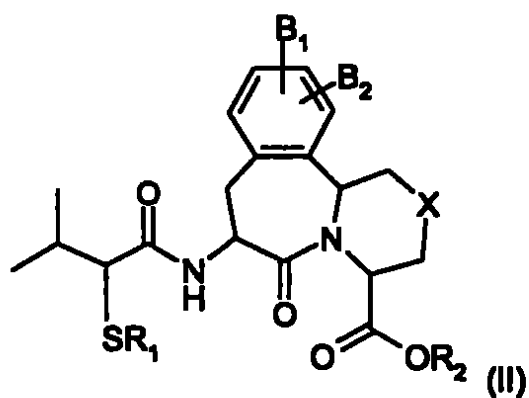
B₁ and B₂ are each independently hydrogen hydroxy -OR₅ wherein R₅ is C₁-C₄-alkyl aryl or -(C₁-C₄-alkyl)-aryl or where B₁ and B₂ are attached to adjacent carbon atoms B₁ and B₂ can be taken together with said adjacent carbon atoms to form a benzene ring or methylenedioxy,

20

for the treatment and/or prophylaxis of nephropathy in diabetic or non-diabetic patients including diabetic and non-diabetic nephropathy glomerulonephritis glomerular sclerosis nephrotic syndrome hypertensive nephrosclerosis microalbuminuria or end stage renal disease or to a method of treatment and/or prophylaxis of insulin

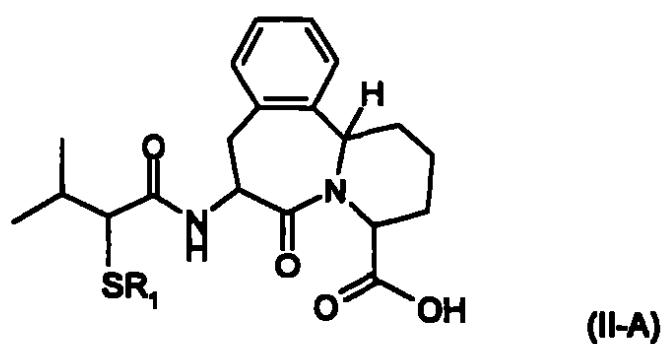
5 resistance or of metabolic diseases associated with advanced glycation end-products diabetic complications such as diabetic neuropathy diabetic nephropathy diabetic retinopathy, cataracts myocardial infarction and/or diabetic cardiomyopathy or to a method of treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis or endothelial dysfunction

10 In one embodiment the present invention provides the above uses of a compound of a formula (I) characterized by a compound of the formula (II)



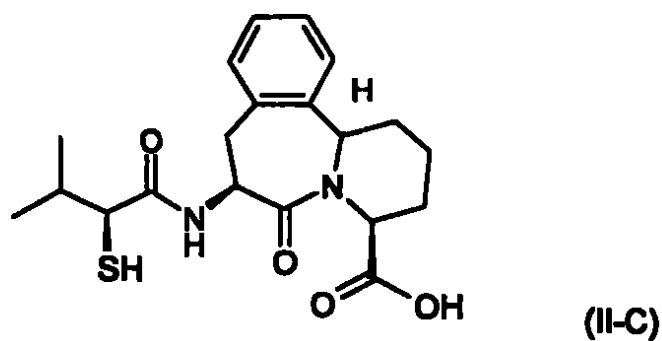
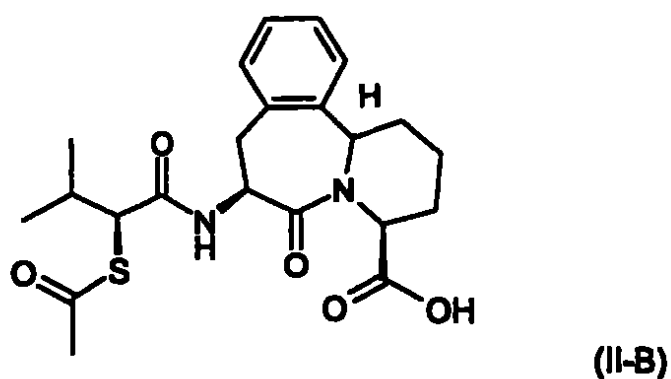
15 wherein R₁ is acetyl In another embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (II) wherein R₁ is hydrogen In a further embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (II) wherein R₂ is hydrogen In a further embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (II) wherein B₁ and/or B₂ are
20 hydrogen In yet a further embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (II) wherein X is -CH₂

In a further embodiment the present invention provides the above uses of a compound of the formula (I) characterized by a compound of the formula (II-A)



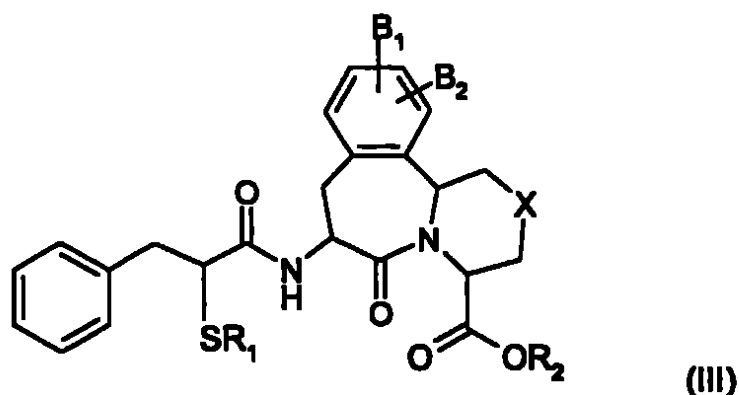
wherein R₁ is acetyl or hydrogen

The structure of preferred compounds of the formulae (II-A) are of the formula (II-B) also referred to as compound (II-B) or cpd (II-B) and of the formula (II-C) below



In a further embodiment the present invention provides the above uses of a compound of the formula (I) characterized by a compound of the formula (III)

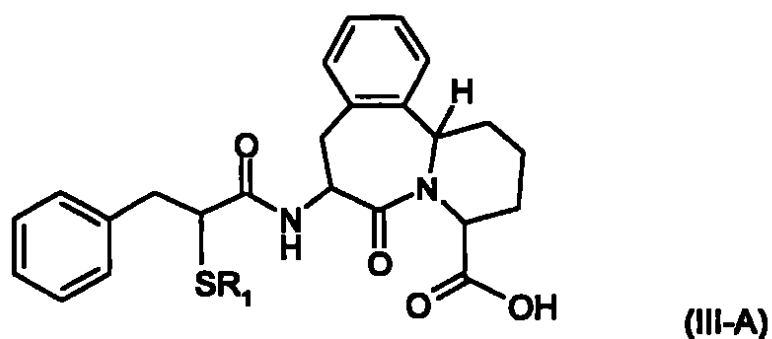
5



wherein R_1 is acetyl. In another embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (III) wherein R_1 is hydrogen. In a further
 5 embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (III) wherein R_2 is hydrogen. In a further embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (III) wherein B_1 and/or B_2 are hydrogen. In yet a further embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (III) wherein X is $-CH_2-$

10

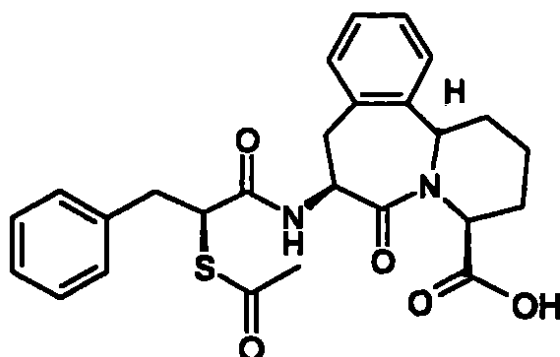
In a further embodiment, the present invention provides the above uses of a compound of the formula (I) characterized by a compound of the formula (III-A)



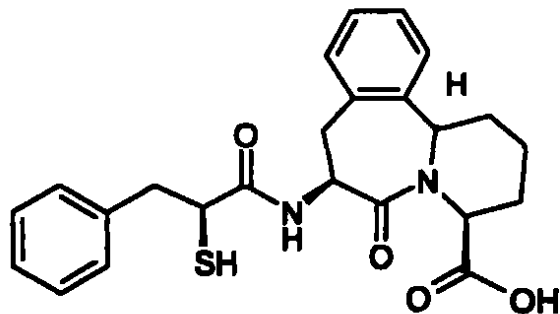
15

wherein R_1 is acetyl or hydrogen

The structure of preferred compounds of the formulae (III-A) are of the formula (III-B) and (III-C) below



(III-B)



(III-C)

As used herein, the term **C₁-C₄-alkyl** refers to a saturated straight or branched
 5 monovalent hydrocarbon chain of one two three or four carbon atoms and includes
 methyl ethyl propyl isopropyl n-butyl isobutyl tertiary butyl and the like groups.
 The term **C₁-C₁₀-alkyl** refers to a saturated straight or branched monovalent
 hydrocarbon chain of one to ten carbon atoms and includes methyl ethyl propyl
 isopropyl n-butyl isobutyl tertiary butyl pentyl isopentyl hexyl 2,3-dimethyl-2-butyl
 10 heptyl 2,2-dimethyl-3-pentyl 2-methyl-2-hexyl octyl 4-methyl-3-heptyl and the like
 groups.

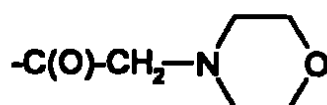
As used herein, '**C₁-C₄-alkoxy**' refers to a monovalent substituent which consists of a
 straight or branched alkyl chain having from 1 to 4 carbon atoms linked through an
 15 ether oxygen atom and having its free valence bond from the ether oxygen and
 includes methoxy ethoxy propoxy isopropoxy butoxy sec-butoxy tert-butoxy and
 the like groups.

As used herein, **aryl** refers to a phenyl or naphthyl group unsubstituted or substituted
 20 with from one to three substituents selected from the group consisting of
 methylenedioxy hydroxy C₁-C₄-alkoxy fluoro and chloro. Included within the scope of

the term '(C₁-C₄-alkyl)-aryl' are phenylmethyl (benzyl) phenylethyl p-methoxybenzyl p-fluorobenzyl and p-chlorobenzyl

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

As used herein 'acyl group' refers to aliphatic and aromatic acyl groups and those derived from heterocyclic compounds. For example the acyl group may be a lower or (C₁-C₄)alkanoyl group such as formyl or acetyl an aroyl group such as benzoyl or a heterocyclic acyl group comprising one or more of the heteroatoms O N and S such as the group



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

As used herein R' and S are used as commonly used in organic chemistry to denote specific configuration of a chiral center. The term R' (rectus) refers to that configuration of a chiral center with a clockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The term S (sinister) refers to that configuration of a chiral center with a counterclockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The priority of groups is based upon sequence rules wherein prioritization is first based on atomic number (in order of decreasing atomic number). A listing and discussion of priorities is contained in Stereochemistry of Organic Compounds Ernest L. Eliel Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander editors Wiley-Interscience John Wiley & Sons Inc. New York 1994

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

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

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

As used herein the term 'pharmaceutically acceptable salt' is intended to apply to any salt whether previously known or future discovered that is used by one skilled in the art that is a non-toxic organic or inorganic addition salt which is suitable for use as a pharmaceutical Illustrative bases which form suitable salts include alkali metal or alkaline-earth metal hydroxides such as sodium potassium calcium or magnesium hydroxides ammonia and aliphatic cyclic or aromatic amines such as methylamine, dimethylamine triethylamine diethylamine isopropyl-diethylamine pyridine and picoline Illustrative acids which form suitable salts include inorganic acids such as for example hydrochloric hydrobromic sulfuric phosphoric and like acids and organic carboxylic acids such as for example acetic propionic glycolic, lactic pyruvic malonic succinic fumaric malic tartaric citric ascorbic, maleic hydroxymaleic and dihydroxymaleic benzoic phenylacetic 4-aminobenzoic 4-hydroxybenzoic anthranilic cinnamic salicylic 4-aminosalicylic 2-phenoxybenzoic, 2-acetoxybenzoic mandelic and like acids and organic sulfonic acids such as methanesulfonic and p-toluenesulfonic acids

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

The compositions of the compound of the formula (I) of this invention may be administered to a subject in need of treatment by a variety of conventional routes of administration including orally, topically, parenterally e.g. intravenously, subcutaneously or intramedullary. Further, the active compositions of this invention may be administered intranasally as a rectal suppository or using a "flash" formulation i.e. allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.

The active compositions of this invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers, vehicles and diluents include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The pharmaceutical compositions formed by combining the active compositions of this invention and the pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents are then readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate may be employed along with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene.

glycols When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration the essential active ingredient therein may be combined with various sweetening or flavoring agents coloring matter or dyes and if desired emulsifying or suspending agents together with diluents such as water ethanol, propylene glycol glycerol and 5 combinations thereof

For parenteral administration, solutions of the active compositions of this invention in sesame or peanut oil aqueous propylene glycol or in sterile aqueous solutions may be employed Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the 10 liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous intramuscular subcutaneous and intrapentoneal administration In this connection the sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art

15

Generally a composition of this invention is administered orally parenterally (e g intravenous intramuscular subcutaneous or intramedullary) or topical For intranasal administration or administration by inhalation one or more compound of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray 20 container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer with the use of a suitable propellant e g dichlorodifluoromethane trichlorofluoromethane dichlorotetrafluoroethane carbon dioxide or other suitable gas In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to 25 deliver a metered amount The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound Capsules and cartridges (made, for example from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch For purposes of transdermal (e g topical) administration dilute 30 sterile aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration) otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of

active ingredient are known or will be apparent in light of this disclosure to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions see Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company Easton Pa 19th Edition (1995)

5 NEPHROPATHY

Nephropathy is a chronic disease that is defined as abnormality in the excretion of urinary albumin in diabetic or non-diabetic patients. Urinary albumin excretion rates are less than or equal to 40 mg/24 Hours in healthy humans. The clinical stages of
10 nephropathy are microalbuminuria, clinical nephropathy (albuminuria) and end-stage renal disease (ESRD).

A common form of nephropathy is diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy develops in 35 to 40% of patients with type 1 diabetes mellitus and in 10 to 60% of
15 patients with type 2 diabetes mellitus depending upon the ethnic pool being studied and is the most common cause of end-stage renal disease in the United States. It is accepted that diabetic nephropathy is the result of hyperglycemia, whether alone or in combination with other factors such as hypertension and genetic susceptibility to kidney disease. Appropriate antihypertensive therapy has been shown to significantly
20 reduce renal and possibly cardiovascular mortality in proteinuric type 1 diabetes mellitus patients as well as retard the rate of decline of glomerular filtration rate in some patients with impaired renal function (Lewis et al. N Engl J Med 1993 329 1456-1462). Thus the standard care for patients with diabetic nephropathy is intensive glycemic control and normalization of the blood pressure using primarily angiotensin
25 converting enzyme (ACE) inhibitors such as ramipril.

Some vasopeptidase inhibitors have shown to exhibit a greater nephroprotective effect than ACE inhibitors alone (Molinaro et al. Curr Opin Pharmacol 2002 2 131-141) such as omapatrilat as one of the earliest developed and the most extensively
30 evaluated vasopeptidase inhibitors. Chen et al. (Hypertension 2001 38 187-191) defined the renal action of acute treatment with omapatrilat and ACE inhibitor fosinoprilat wherein omapatrilat had a greater natriuretic response than the ACE

inhibitor In another study vasopectidase inhibitor CGS 30440 (Novartis Switzerland) had a greater renal protective effect than ACE inhibitor benazepril (Cohen et al J Cardiovasc. Pharmacol 1998 32 87-95)

5 It has now been shown that vasopectidase inhibltors of the formula (I) have a superior nephroprotective effect in albumin excretion rate and is therefore useful for the treatment and/or prevention of nephropathy in diabetic and non-diabetic patients including diabetic nephropathy glomerulonephritis, glomerular sclerosis nephrotic syndrome hypertensive nephrosclerosis microalbuminuria and end stage renal
10 disease

The effect of compound (II-B) is 6-8fold higher than observed with ACE inhibitor ramipril

15 Example 1 Diminishing proteinuria by treatment with a compound of the formula (II-B)

The protein and creatinin excretion in the urin of male ZDF Rats (ZDF Gmi fa/fa) and heterocygotic control animals (ZDF Gmi -/+) of 10 17 27 and 37 weeks age was determined In further groups diabetic rats were chronically given either ramipril (1
20 mg/kg/day drinking water) or a compound of the formula (II-B) (30 mg/kg/day feeded) over a period from 10 to 37 weeks The animals were sacrificed after 37 weeks and their kidney examined histologically

Table 1 Urinary excretion of albumin and creatinin in obese lean ramipril treated and
25 rats treated with a compound of the formula (II-B)

	Albumin				Albumin/Creatinin			
Urin excreta	mg/kg/h				mg/mmol			
Weeks	0	7	17	27	0	7	17	27
Group 1 Obese								
Mean	0 35	1 78	9 24	14 23	55 27	404 78	975 60	1543 25

s	0 24	1 09	6 70	7 69	41 58	349 65	714 38	819 04
SEM	0 06	0 28	2 02	2 32	10 74	90 28	215 40	246 95
N	15	15	11	11	15	15	11	11
Group 2 Lean								
Mean	0 121	0 090	0 070	0 079	12 828	9 573	5 754	7 313
s	0 041	0 069	0 033	0,051	4 206	6 010	2 772	4 541
SEM	0 009	0 015	0 008	0 014	0 940	1 344	0 693	1 260
N	20	20	16	13	20	20	16	13
t-Test	0 000	0 000	0 000	0 000	0 000	0 000	0 000	0 000
Group 4 Ramipril								
Mean	0 24	1 36	6 26	10 11	37 31	207 35	694,20	1077 88
s	0 12	1 28	4 71	7 20	17 20	198 42	510 20	742 86
SEM	0 03	0 33	1 42	2 17	4 44	51,23	153 83	223 98
N	15	15	11	11	15	15	11	11
t-Test	0 122	0 338	0 242	0 209	0 133	0 067	0 300	0 178
Group 7 cpd (II-B)								
Mean	0 27	0 09	0 41	1 39	48 56	14 30	44 63	152 71
s	0 18	0 04	0 18	1 67	28 69	5 38	16 47	174 93
SEM	0 05	0 01	0,05	0 50	7 41	1 39	4 97	52 74
N	15	15	11	11	15	15	11	11
t Test	0 293	0 000	0 000	0 000	0 611	0 000	0 000	0 000

Histological results

In the attached tables a summary of the findings on the kidneys after a treatment
5 period of 6 month is listed

The examined groups were

C1 Control lean ZDF rats

C2	Control	fat ZDF rats	
D1	Ramipril	fat ZDF rats	10 mg/kg
D4	cpd (II-B)	fat ZDF rats	30 mg/kg

5 Histopathological findings noted were

- **Armanni-Ebstein cells** In renal tubules indicating a diabetic metabolic state
 - Glomerulosclerosis** indicating chronic kidney damage due to a diabetic metabolic state
 - 10 - **Atrophy tubule** common spontaneous degenerative lesion in kidneys
 - **Casts tubule** common spontaneous lesion in kidneys
 - **Dilatation pelvis** common spontaneous lesion in kidneys considered to be an inherited developmental anomaly
- 15

Armanni-Ebstein cells were not present in lean ZDF control rats but in every group of treated fat ZDF rat

- 20 **Glomerulosclerosis was not found in lean ZDF control rat and was also not present in animals treated with compound (II-B) Correspondingly degenerative lesions atrophy of tubules and tubular casts were found in low incidences in these animals**

Compared to fat ZDF controls in Ramipril or MDL 100 240 treated rats no differences
25 in the incidence of glomerulosclerosis or associated degenerative lesions was present
These results indicate that treatment with compound (II-B) may prevent the development of "diabetic" glomerulosclerosis and associated degenerative lesions
The lesions in the fat ZDF control rats were of rather low severity

- 30 In addition a high incidence of pelvic dilatation was noted in animals treated with compound (II-B)

EXPLANATION OF CODES AND SYMBOLS

CODES AND SYMBOLS USED AT ANIMAL LEVEL

K0 = Terminal sacrifice group

5

Table 2 Histological findings				
NUMBER OF ANIMALS WITH MICROSCOPIC FINDINGS BY ORGAN/GROUP/SEX				
Necropsy status TERMINAL SACRIFICE GROUP (K0)				
SEX	Males			
Dose Group	C1	C2	D1	D4
NO ANIMALS PER DOSE GROUP	12	6	9	9
Kidneys No Examined	12	6	9	8
- Armanni-Ebstein cells	-	6	7	8
- Glomerulosclerosis	-	6	6	1
- Atrophy renal tubule	-	6	9	2
- Casts renal tubule	1	6	8	3
- Dilatation pelvis	3	2	5	7
SUMMARY INCIDENCE OF GRADINGS BY ORGAN/GROUP/SEX				
Necropsy Status TERMINAL SACRIFICE GROUP (K0)				
SEX	Males			

Dose Group NO ANIMALS PER DOSE GROUP		C1 12	C2 6	D1 9	D4 9
Kidneys	No Examined	12	6	9	8
- Armanni-Ebstein cells	GRADE 1	-	2	1	-
	GRADE 2	-	3	6	5
	GRADE 3	-	1	-	3
	TOTAL AFFECTED	-	6	7	8
	MEAN SEVERITY	-	1.8	1.9	2.4
- Glomerulosclerosis	GRADE 1	-	1	-	1
	GRADE 2	-	3	4	-
	GRADE 3	-	2	2	1
	TOTAL AFFECTED	-	6	6	1
	MEAN SEVERITY	-	2.2	2.3	1.0
- Atrophy renal tubule	GRADE 1	-	2	4	1
	GRADE 2	-	2	4	-
	GRADE 3	-	1	1	1

GRADE 4		-	1	-	-
TOTAL AFFECTED		-	6	9	2
MEAN SEVERITY		-	2 2	1 7	2 0
Casts renal tubule	GRADE 1	1	1	1	2
	GRADE 2	-	4	7	1
	GRADE 3	-	1	-	-
	TOTAL AFFECTED	1	6	8	3
	MEAN SEVERITY	1 0	2 0	1 9	1 3
Dilatation pelvis	GRADE 2	3	-	1	1
	GRADE 3	-	1	2	5
	GRADE 4	-	1	2	1
	TOTAL AFFECTED	3	2	5	7
	MEAN SEVERITY	2 0	3 5	3 2	3 0

Table 3 Urinary excretion of albumin and creatinin in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats, ramipril treated and rats treated with a compound of the formula (II-B) starting at an animal age of 6 month ZDF rats are a model for Type II diabetes

	Albumin/Creatinin
--	-------------------

	Albumin/Creatinin		
	mg/mmol Basal	6 weeks treatment	12 weeks treatment
Placebo ZDF rats			
mean	1330 99	1068 25	1193 47
s	797 55	778 81	633 10
SEM	230 23	224 82	182 76
N	12	12	12
Cpd (II-B) ZDF rats			
Mean	1330 99	135 08	100 86
S	797 55	40 28	59 27
SEM	230 23	11 63	17 11
N	12	12	12
Ramipril ZDF rats			
Mean	1330,99	1249 59	841 69
S	797 55	1036 03	1124 24
SEM	230,23	299 07	324 54
N	12	12	12

Example 2

The albumin and creatinin excretion in Goto-Kakizaki (GK) rats was determined. GK rats are a model for Type II diabetes. One group was left untreated, one was treated with the ACE/NEP inhibitor of the formula (II-B) and one group was treated with ACE inhibitor ramipril.

Table 4 Urinary excretion of albumin and creatinin in GK rats: ramipril treated and rats treated with a compound of the formula (II-B) starting at an animal age of 6 months.

	Albumin/Creatinin		
	mg/mmol		
	Basal	6 weeks treatment	12 weeks treatment
Placebo GK rats			
Mean	103 95	329 37	1183 19
s	71 42	230 17	637 71
SEM	20 62	66 44	184 09
N	12	12	12
Cpd (II-B) GK rats			
Mean	103 95	17 70	24 28
s	71 42	6 01	14 41
SEM	20 62	1 74	4 16
N	12	12	12
Ramipril GK rats			
Mean	103 95	161 71	244 89
S	71 42	112 42	146 00
SEM	20 62	32 5	44 0
N	12	12	11

Example 3

The albumin and creatinin excretion in Wistar rats was determined. One group was left untreated, one was treated with the ACE/NEP inhibitor of the formula (II-B) and one group was treated with ACE inhibitor ramipril. Wistar rats are non-diabetic and develop proteinuria and structural kidney damages during adult life. Wistar rats are therefore a model for non-diabetic nephropathy.

Figure 1 shows age-related non-diabetic nephropathy in placebo-treated Wistar rats (kidney of a placebo rat displaying moderate tubulo-interstitial lesions (proteinaceous casts in the tubules inflammatory cell infiltration basophilic tubules))

5

Table 5 Urinary excretion of albumin and creatinin in Wistar rats ramipril treated and rats treated with a compound of the fomula (II-B) starting at an animal age of 6 month

	Albumin/Creatinin		
	mg/mmol		
	Basal	6 weeks treatment	12 weeks treatment
Placebo Wistar rats			
Mean	130,45	149 82	290 10
S	285 53	231 12	265 69
SEM	90 29	64 10	73,69
N	10	13	13
Cpd (II-B) Wistar rats			
Mean	130 45	18 07	21 21
S	285 53	17 64	29 49
SEM	90 29	4 89	8 18
N	10	13	13
Ramipril Wistar rats			
Mean	130 45	184 27	188 40
S	285 53	171 87	146 47
SEM	90 29	49 62	42 28
N	10	12	12

In the non-diabetic model the compound of the formula (II-B) shows a significantly higher nephroprotective effect than ramipril as determined by the extent of proteinuria

AGE RELATED DISEASES

5

Incubation of proteins or lipids with aldose sugars results in nonenzymatic glycation and oxidation of amino groups on proteins to form Amadori adducts. Over time the adducts undergo additional rearrangements, dehydrations, and cross-linking with other proteins to form complexes known as Advanced Glycosylation End Products (AGEs).

10 The formation of AGEs can also be described as Maillard reactions. Factors which promote formation of AGEs include delayed protein turnover (e.g. as in amyloidosis), accumulation of macromolecules having high lysine content, and high blood glucose levels (e.g. as in diabetes) (Hon et al. J Biol Chem 270: 25752-761 (1995)). AGEs have implicated in a variety of disorders including complications associated with

15 diabetes and normal aging

AGEs display specific and saturable binding to cell surface receptors on endothelial cells of the microvasculature, monocytes and macrophages, smooth muscle cells, mesangial cells, and neurons. The Receptor for Advanced Glycated Endproducts

20 (RAGE) is a member of the immunoglobulin super family of cell surface molecules

Increased levels of RAGE are found in aging tissues (Schleicher et al. J Clin Invest. 1997; 99: 457-468), and the diabetic retina, vasculature and kidney (Schmidt et al. Nature Med. 1995; 1: 1002-1004). Activation of RAGE in different tissues and organs

25 leads to a number of pathophysiological consequences. RAGE has been implicated in a variety of conditions including acute and chronic inflammation (Hofmann et al. Cell. 1999; 97: 889-901), the development of diabetic late complications such as increased vascular permeability, nephropathy, atherosclerosis, and retinopathy by accumulation of AGEs in the kidneys and other tissues (Singh et al. Diabetologia 2001; 44: 129-

30 146), as well as in Alzheimer's disease (Yan et al. Nature 1996; 382: 685-691), erectile dysfunction, tumor invasion and metastasis (Taguchi et al. Nature 2000; 405: 354-357).

The ACE inhibitor ramipril is known to influence the serum levels of advanced glycation endproducts in high risk patients with coronary artery disease results from a HOPE study (B Kihovd, E M Hjerkin I Seljeflot T J Berg A A Reikvam)

5

It has now been found that compounds of the formula (I) significantly reduce the accumulation of AGEs in the kidneys and in the heart. Therefore compounds of the formula (I) are useful for the prevention and/or treatment of metabolic diseases associated with advanced glycation end-products especially diabetic complications such as diabetic neuropathy diabetic nephropathy diabetic retinopathy myocardial infarction cataracts and diabetic cardiomyopathy

Kidney AGE values were determined by Dot blot analysis (Stracke et al Exp Clin Endocrinol Diabet 2002 109 330-336) and Reversed-phase high performance liquid chromatography or RP-HPLC (Drusch et al Food Chem 1999 65 547-553)

15

Treatment of diabetic rats with a compound of the formula (II-B) normalizes the kidney AGE (CML) values treatment with M100 240 lowers the CML value significantly

20 Example 4 Dot blot analysis

Kidney-samples for the dot blot analysis were obtained from 17 week old male ZDF rats control rats and ZDF rats treated for seven weeks with 30 mg/kg/d compound (II-B) and 35 mg/kg/d MDL 100 240. Three animals of each group were sacrificed the kidneys removed and immediately frozen in liquid nitrogen. Grinding of the kidney was performed in liquid nitrogen using a freezer mill (Freezer 6750 C3 Analysetechnik GmbH). 10 mg kidney sample was dissolved in 1 ml phosphate buffered saline (PBS containing 0.5 g/l Tween 20, 0.5 mM PMSF 1 µg/ml). The solution was treated two times for five seconds with an ultrasonic cell disrupter (45% power Bandolin Sonoplus HD 2070) centrifuged for 20 minutes at 4000 rpm and the supernatant was used for dot blot analysis. The nitrocellulose membrane was placed in the dot blot apparatus and washed two times with 100 µl TBS/well. For each sample 10 µg protein (protein

25
30

concentration of the samples were determined with the DC Protein Assay (Bio Rad) were diluted in 100 µl TBS and loaded on to the nitrocellulose membrane (Amersham). The membrane was incubated overnight in TBST (20 mM Tris, 137 mM NaCl, 0.05% v/v Tween 20) with 5% non-fat dry milk at 4°C and incubated for 1 hour at room temperature using the following antibody concentration: anti-CML 011 (Biologo) 0.25 µg/ml, anti-CEL (Biologo) 0.25 µg/ml and anti-pentosidine 012 (Biologo) 0.25 µg/ml. After extensive washing in TBST with 5% non-fat dry milk, membranes were exposed to alkaline peroxidase-labeled anti-mouse IgG antibodies (Dianova) for one hour at room temperature. Membranes were washed again and exposed to the enhanced chemofluorescence detection system (Amersham) according to manufacturer's instructions. Relative fluorescence was determined with the Fluor-Imager 595 (Molecular Dynamics) and quantified using the Image-Quant software. Results were expressed in relative fluorescence (rf) times 10⁵.

Table 6 Values of the AGE-subtype CML in the kidney of 17 week old ZDF rats control rats and with compound (II-B) or MDL 100 240 treated ZDF rats

kidneys of 17 week old rats anti-CML 011	n	mean rf * 10 ⁵	SEM rf * 10 ⁵	t-test	sign
Lean control	3	32.20	1.22		
ZDF rats	3	45.14	3.23	0.0199	*
ZDF cpd (II-B)	3	32.62	0.34	0.0182	*
ZDF MDL 100 240	3	38.67	1.38	0.1389	

Table 7 Values of the AGE-subtype CEL in the kidney of 17 week old ZDF rats control rats and with a compound of the formula (II-B) or MDL 100 240 treated ZDF

20 rats

kidneys of 17 week old rats anti-CEL	n	mean rf * 10 ⁵	SEM rf * 10 ⁵
Lean control	3	54.49	2.55
ZDF rats	3	61.30	1.12
ZDF cpd (II-B)	3	50.24	0.46

ZDF MDL 100 240	3	52 80	1 16
-----------------	---	-------	------

Table 8 Values of the AGE-subtype pentosidine in the kidney of 17 week old ZDF rats control rats and with compound (II-B) or MDL 100 240 treated ZDF rats

kidneys of 17 week old rats anti-pentosidine 012	n	mean rf * 10 ⁵	SEM rf * 10 ⁵
Lean control	3	52 78	1 65
ZDF rats	3	56 01	1 24
ZDF cpd (II-B)	3	44 99	1 61
ZDF MDL 100 240	3	40 70	2 75

- 5 Values of the AGE-subtype CML are significant higher in kidneys of ZDF rats compared to the control rats ($P < 0.05$) No significant difference between ZDF and control rats could be shown for the AGE-subtypes CEL and pentosidine ZDF rats treated with a compound of the formula (II-B) show significant less AGE values for the AGE-subtype CML, CEL and pentosidine ($P < 0.05$) compared to untreated ZDF rats
- 10 Lower AGE values for the subtypes CEL and pentosidine can also be determined in ZDF rats treated with MDL 100 240 ($P < 0.01$)

Example 5 Reversed-phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC)

- 15 Kidney- and heart-samples for the RP-HPLC analysis were obtained from 17 week old male ZDF rats control rats and ZDF rats treated for seven weeks with 30 mg/kg/d compound of the formula (II-B) and 35 mg/kg/d MDL 100 240 Two animals of each group were analyzed Grinding of the kidney and heart was performed in liquid nitrogen using a freezer mill (Freezer 6750 C3 Analysetechnik GmbH) Hydrolysis of
- 20 the organ samples was performed with 6 M hydrochloric acid (HCl) at 110 °C for 12 hours Sample derivatisation with o-Phthaldialdehyde (OPA) and RP-HPLC was performed as described in Drusch et al Food Chem 1999, 65 547-553

Table 9 Values of the AGE-subtypes CML in the kidney of 17 week old ZDF rats

control rats and with a compound of the formula (II-B) or MDL 100 240 treated ZDF rats

RP-HPLC kidneys 17 week old rats	n [animals]	mean CML conc [%]	SEM [%]
ZDF Placebo	2	100	0 27
Lean control	2	84	1 19
Cpd (II-B)	2	55	3 83
MDL 100 240	2	60	10 15

Table 10 Values of the AGE-subtypes CML in the kidney of 37 week old ZDF rats, 5 control rats and with a compound of the formula (II-B) or MDL 100 240 treated ZDF rats Values with $P < 0.05$ were considered significant (* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$)

RP-HPLC kidneys 37 week old rats	n [animals]	mean CML conc [%]	SEM [%]	t-test	sign
ZDF Placebo	2	100	2 00	0 010	*
Lean control	2	79	0 17		
ZDF cpd (II-B)	2	58	4 46	0 014	*
ZDF MDL 100 240	2	93	4 77	0 298	

Table 11 Values of the AGE-subtypes CML in the heart of 17 week old ZDF rats control rats and with a compound of the formula (II-B) or MDL 100 240 treated ZDF 10 rats Values with $P < 0.05$ were considered significant (* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$)

RP-HPLC hearts 17 week old rats	n [animals]	mean CML conc [%]	SEM [%]	t-test	sign
ZDF Placebo	2	100	3 74	0 015	*
Lean control	2	32	7 28		
ZDF cpd (II-B)	2	26	10 95	0 025	*
ZDF MDL 100 240	2	66	3 29	0 022	*

ZDF rats show significant higher CML concentration in the kidney of 17 and 37 week old rats and the heart of 17 week old rats compared to control rats ($P < 0.05$). Treatment with a compound of the formula (II-B) reduces the CML concentration in the kidney of 17 and 37 week old ZDF rats as well as the CML concentration in the heart of 17 week old ZDF rats. MDL 100 240 also reduces the CML concentration in kidney and heart of 17 week old ZDF rats, but not in the kidney of 37 week old ZDF rats.

INSULIN RESISTANCE

10 The compounds of the formula (I) also show insulin sensitizing activity. The prophylactic action of the compounds of the formula (I) upon nephropathy is also indicative that an insulin sensitizing agent can be expected to prevent, reverse, stabilise or retard the progression of microalbuminuria to albuminuria. This is because microalbuminuria is considered to be a predictor of future nephropathy, especially in
15 patients with clinical evidence of pre-diabetic insulin resistance syndrome, alternatively referred to as Syndrome X.

The use of ACE or vasopeptidase inhibitors for the treatment of insulin resistance has not been examined so far.

20

It has now been found that compounds of the formula (I) significantly lower blood glucose concentrations and HbA_{1c} values and thereby reduce insulin resistance. HbA_{1c} is a measure for long-time glucose values. Glycated HbA_{1c} is an early AGE, a so-called Amadori product.

25

The effect of a compound of the formula (II-B) on HbA_{1c} and blood glucose value is similar to MDL 100 240, and both compounds show lower values than ACE inhibitor ramipril.

30 Example 6 Blood glucose and HbA_{1c} analysis in ZDF rats

Blood glucose and HbA_{1c} was measured in ten and seventeen week old male Zucker

diabetic fatty rats (Genetic Model Inc) control rats (Genetic Model Inc) and male ZDF rats treated for seven weeks with 30 mg/kg/d compound of the formula (II-B) 35 mg/kg/d MDL 100 240 and 1 mg/kg/d Ramipril Fifteen animal were analyzed in each group

5

Blood samples for glucose determination were obtained from ZDF rats using standard sampling tubes Within 30 minutes of collection samples were separated from the cells by centrifugation Quantitative determination of blood glucose in serum was performed with an enzymatic in vitro test from Roche Diagnostics GmbH (Gluco-quant Roche Diagnostics GmbH) using the automated clinical chemistry analyzer Boehringer Mannheim/Hitachi 912

To obtain blood samples for HbA_{1c} determination disposable capillary tubes were used HbA_{1c} values were obtained from hemolyzed whole blood samples with a turbidimetric inhibition immunoassay (Tina-quant, Roche Diagnostics GmbH) and hemoglobin concentrations were determined in a second channel on an automated clinical chemistry analyzer (Boehringer Mannheim/Hitachi 912) HbA_{1c} concentration in percent were calculated from HbA_{1c} to total hemoglobin

20 Table 12 Blood glucose concentration in 10 and 17 week old ZDF rats control rats and with compound (II-B) MDL 100 240 and Ramipril treated ZDF rats

blood glucose	ZDF rats		control		ZDF Cpd (II-B)		ZDF Ramipril		ZDF MDL100 240	
age [weeks]	10	17	10	17	10	17	10	17	10	17
mean [mM]	11.92	29.68	7.32	8.04	10.67	21.09	11.74	27.33	10.37	19.74
SEM [mM]	1.74	1.32	0.15	0.34	1.49	2.78	1.48	1.75	1.40	2.10
n [animals]	15	15	20	20	15	15	15	15	15	15

Table 13 HbA_{1c} values in 10 and 17 week old ZDF rats control rats and with compound (II-B) MDL 100 240 and Ramipril treated ZDF rats

HbA _{1c}	ZDF rats	control	ZDF Cpd (II-B)	ZDF Ramipril	ZDF MDL100 240
-------------------	----------	---------	----------------	--------------	----------------

age [weeks]	10	17	10	17	10	17	10	17	10	17
mean [%]	6 14	9 96	4 49	4 62	5 69	8 24	5 66	9 48	5 60	7 19
SD [%]	0 22	0 42	0 02	0 02	0 16	0 71	0 14	0 52	0 15	0 46
n [animals]	15	15	20	20	14	15	15	15	15	15

Blood glucose concentration and HbA_{1c} values are significant lower in the control animals compared to the ZDF rats (P<0.01). The 17 weeks old male ZDF rats treated with MDL 100 240 or compound (II-B) show also significant lower blood glucose concentration and HbA_{1c} values compared to the untreated ZDF rats. No significant difference for blood glucose or HbA_{1c} can be shown in Ramipril treated 17 week old ZDF rats compared to the untreated ZDF rats.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ATHEROSCLEROTIC PLAQUES

10

In the atherogenic rabbit model (White New Zealand rabbits were fed with 0.25% cholesterol plus 3% coconut oil) was shown that even a short period with atherogenic diet of 6 weeks already leads to a sustained endothelial dysfunction although thereafter the animals received for 3 months a normal diet. In all experiments yet known the animals were fed constantly during the whole time course with atherogenic diet and had un-physiologic extreme high cholesterol levels not comparable to the situation in humans.

15

The endothelial dysfunction as well as the atherogenic changes in the blood vessels were both prevented and reversed by treatment with the ACE/NEP inhibitor of the compound of the formula (II-B) first time investigated and shown in direct comparison to the ACE inhibitor ramipril. As measure for the endothelial dysfunction served the endothelium-dependent relaxation on isolated aortic rings of the rabbits as well as the nitric oxide and superoxide release from the endothelial cells.

25

Example 7 Effects of long-term treatment with the ACE/NEP inhibitor of the compound of the formula (II-B) on endothelial dysfunction and atherosclerotic plaques in rabbits fed with an atherogenic diet.

Groups**Standard** 18 weeks normal diet**Atherogenic** 18 weeks atherogenic diet (3% Coconut oil + 0.25% Cholesterol)**5 Varied diet (Var)** 6 weeks atherogenic diet + 12 weeks normal diet**Varied Diet + Ramipril** 6 weeks atherogenic diet + 12 weeks normal diet + Ramipril**Varied diet + compound (II-B)** 6 weeks atherogenic diet + 12 weeks normal diet + cpd (II-B)

10 Table 14 Relaxation of aortic rings by acetylcholine (ACh) in 4 increased concentrations (10^{-8} mol/L 10^{-7} mol/L 10^{-6} mol/L and 10^{-5} mol/L) after preceding stimulation by phenylephrine (10^{-7} mol/L) (data in % $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

ACh	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L
Groups				
Normal Diet	11.65 $\pm$ 1.55	52.68 $\pm$ 3.06	75.64 $\pm$ 2.83	83.81 $\pm$ 3.3
Atherogenic Diet	2.18 $\pm$ 1.23	7.07 $\pm$ 2.76	11.82 $\pm$ 3.88	12.49 $\pm$ 4.1
		* # ° †	* # ° †	* # ° †
Var Diet	10.76 $\pm$ 2.29	43.33 $\pm$ 3.57	63.48 $\pm$ 2.89	69.41 $\pm$ 2.82
		†	† # °	† # °
Var + Ramipril	13.08 $\pm$ 2.22	51.86 $\pm$ 4.43	77.34 $\pm$ 3.7	83.73 $\pm$ 4.03
Var + cpd (II-B)	19.9 $\pm$ 3.48	59.62 $\pm$ 6.43	76.4 $\pm$ 6.38	80.89 $\pm$ 6.82

* $p < 0.05$ vs Varied diet15 # $p < 0.05$ vs Normal diet° $p < 0.05$ vs Var + Ram† $p < 0.05$ vs Var + cpd (II-B)

Table 15 NO- and Superoxide (O_2) data (in nmol/L $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Groups	NO (nM)	O_2 (nM)
Normal Diet	306.71 $\pm$ 36.16 *	29.41 $\pm$ 5.89
Atherogenic D	167.77 $\pm$ 30.65	52.12 $\pm$ 7.06 #

Var Diet	174 39 ± 25 44	35 86 ± 7 49
Var +Ramipril	368 31 ± 42 25 *	48 09 ± 7 91 #
Var + cpd (II-B)	329,19± 30 10 *	30 18 ± 6 00

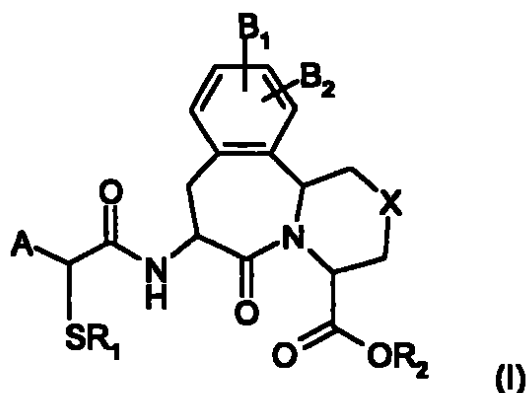
* p<0 05 vs Varied diet vs atherogenic diet

p<0 05 vs Varied diet vs Normal diet, vs Varied diet + cpd (II-B))

NO and O₂ are markers for endothelial function increased relaxation and NO-levels
5 are beneficial while increased O₂ formation inhibits the beneficial effects of NO

Claims

1 Use of a compound of formula (I)



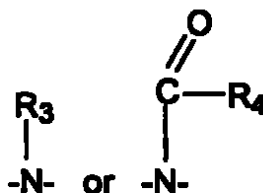
5 wherein

A = H C₁-C₈-alkyl CH₂OCH₂CH₂OCH₃ -(C₁-C₄-alkyl)-aryl

R₁ is hydrogen -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ or an acyl group

R₂ is hydrogen -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃ a C₁-C₄-alkyl aryl -(C₁-C₄-alkyl)-aryl or diphenylmethyl

10 X is -(CH₂)_n wherein n is an integer 0 or 1 -S- -O-



wherein R₃ is hydrogen a C₁-C₄-alkyl aryl or aryl-(C₁-C₄-alkyl) and R₄ is -CF₃ C₁-C₁₀-
15 alkyl aryl or aryl-(C₁-C₄-alkyl)

B₁ and B₂ are each independently hydrogen hydroxy -OR₅ wherein R₅ is C₁-C₄-alkyl aryl or -(C₁-C₄-alkyl)-aryl or where B₁ and B₂ are attached to adjacent carbon atoms B₁ and B₂ can be taken together with said adjacent carbon atoms to form a benzene ring or methylenedioxy,

20

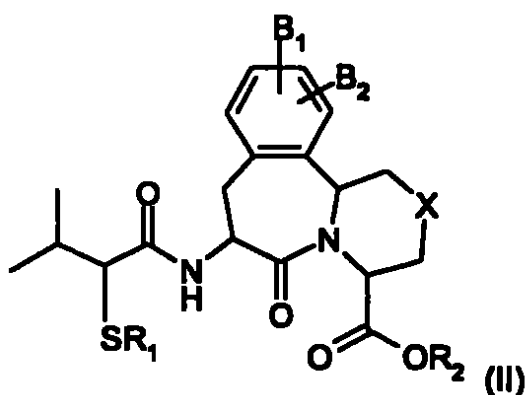
for the treatment and/or prophylaxis of nephropathy in diabetic patients or

for the treatment and/or prophylaxis of nephropathy in non-diabetic patients or

for the treatment and/or prophylaxis of insulin resistance or metabolic diseases associated with advanced glycation end-products or

5 for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis or endothelial dysfunction

2 Use according to claim 1, wherein the compound of the formula (I) is characterized by a compound of the formula (II)



10 and R₁ is acetyl

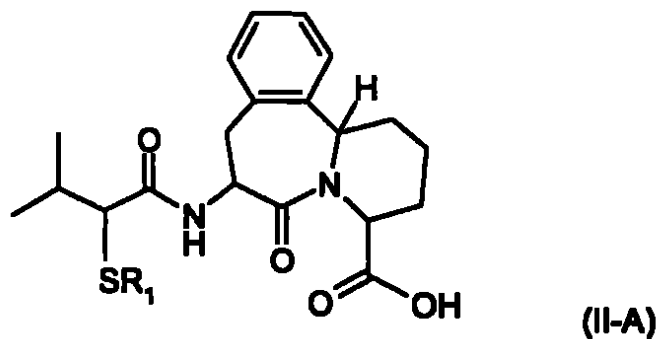
3 Use according to claim 2 wherein R₁ is hydrogen

4 Use according to claim 2 wherein B₁ and/or B₂ are hydrogen

15

5 Use according to claim 2 wherein X is -CH₂

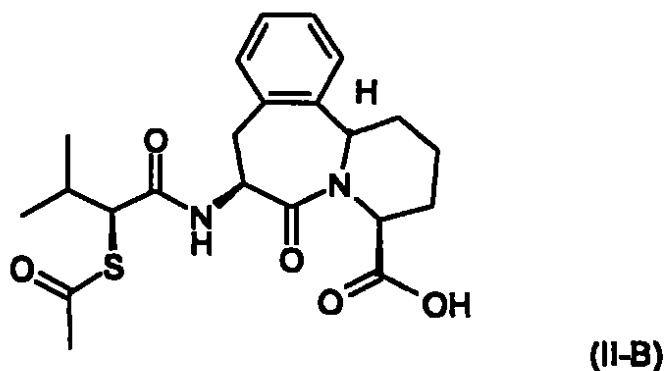
6 Use according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is characterized by a compound of the formula (II-A)



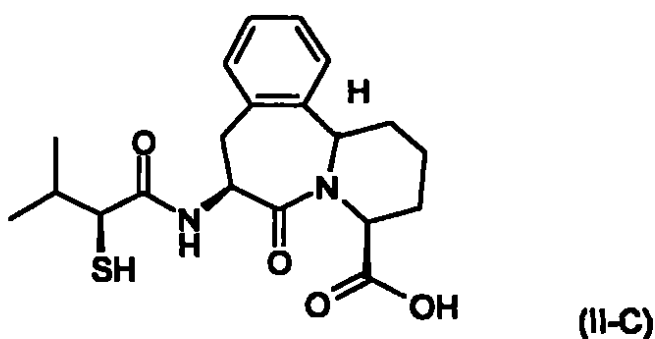
20

wherein R₁ is acetyl or hydrogen

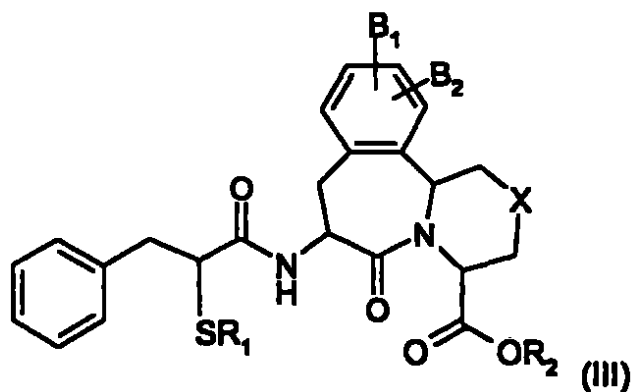
7 Use according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is characterized by a compound of the formula (II-B)



8 Use according to claim 1, wherein the compound of the formula (I) is characterized by a compound of the formula (II-C)



9 Use according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is characterized by a compound of the formula (III)



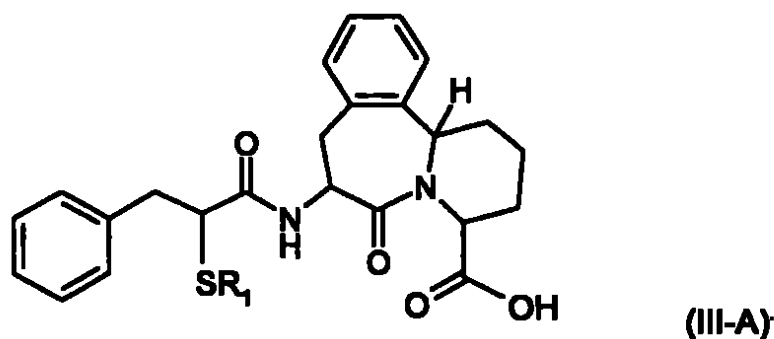
and R₁ is acetyl

10 Use according to claim 9 wherein R₁ is hydrogen

11 Use according to claim 9 wherein B₁ and/or B₂ are hydrogen

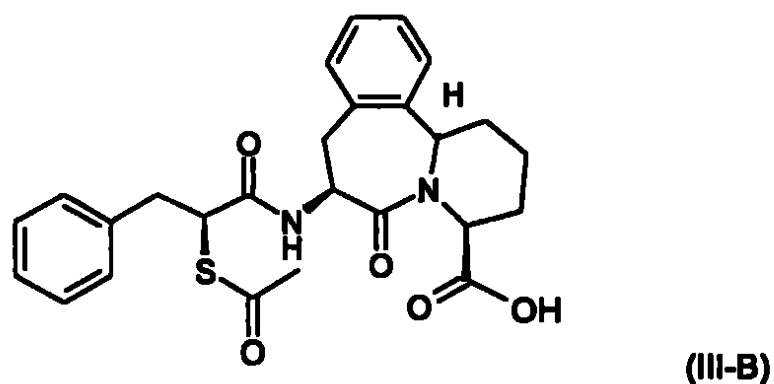
12 Use according to claim 9 wherein X is -CH₂

13 Use according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is characterized
5 by a compound of the formula (III-A)



wherein R₁ is acetyl or hydrogen

14 Use according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is characterized
10 by a compound of the formula (III-B)



15 Use according to claim 1 wherein the compound of the formula (I) is characterized
by a compound of the formula (III-C)

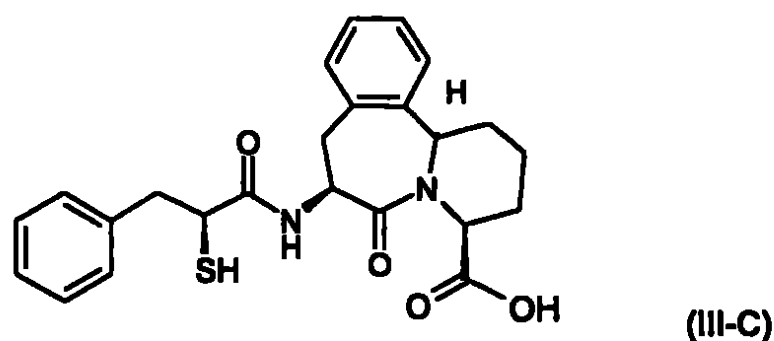


Figure 1



Kidney of a placebo rat displaying moderate tubulo-interstitial lesions (proteinaceous casts in the tubules inflammatory cell infiltration basophilic tubules orig magn x 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal

Application No

PCT/EP 03/06276

29

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/55 A61P3/10 A61P9/10

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 A61K A61P

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, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ COMPENDEX CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 083671 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application page 24, line 4 claims 1-13	1-9
P,X	SCHÄFER S, AFKHAM F RÜTTEN H BLEICH M, BUSCH AE LINZ W Charakterisierung der hypertensiven Nephropathy in spontan hypertensiven Ratten Effektive Therapie durch den ACE-Hemmer Ramipril und den Vasopeptidase-Hemmer AVE7688 " 69 FRÜHJAHRSTAGUNG 2003 DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE -HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG, 24 - 26 April 2003 XP002259328 Mannheim abstract	1-9

☒ 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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2003

Date of mailing of the international search report

24/11/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Laffargue-Haak T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. application No
 PCT/EP 03/06276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	AFKHAM F ET AL "Late long-term treatment with the ACE inhibitor ramipril and the vasopeptidase inhibitor AVE7688 improves endothelial function and increases survival in old SHR " NAUNYN-SCHMIEDEBERG S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, vol 367, no Supplement 1, March 2003 (2003-03) page R71 XP002259329 44th Spring Meeting of the Deutsche Gesellschaft fuer Experimentelle und Klinische Pharmakologie und, Mainz, Germany March 17-20, 2003 ISSN 0028-1298 (ISSN print) abstract	1-9
P X	HAHN, ALEXANDRA "Effekte einer chronischen Behandlung mit dem ACE-Inhibitor Ramipril, dem ACE-NEP-Inhibitor AVE 7688 sowie in Kombination mit dem B2-Rezeptor-Antagonisten HOE 140 in adulten diabetischen und nicht diabetischen Ratten " DISSERTATION TIERÄRZLICHE HOCHSCHULE, 'Online' 26 May 2003 (2003-05-26), pages 1-175 XP002259330 Hannover Retrieved from the Internet <URL http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/hahna_2003.pdf> retrieved on 2003-10-27' abstract	1-9
P, X	WECKLER, NADINE "Effekte einer chronischen Behandlung mit dem ACE-NEP-Inhibitor AVE 7688 und Ramipril auf die endotheliale Dysfunktion am Modell des arteriogen gefütterten Kaninchens" DISSERTATION JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN, 'Online' 22 November 2002 (2002-11-22) pages 1-110, XP002259331 Retrieved from the Internet <URL http://bibd.uni-giessen.de/gdoc/2002/uni/do20162.pdf> retrieved on 2003-10-27' abstract	1-9

-/-

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MOLINARO GIUSEPPE ET AL "Vasopeptidase inhibitors A new class of dual zinc metallopeptidase inhibitors for cardiorenal therapeutics" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, vol 2, no 2, April 2002 (2002-04) pages 131-141, XP002259332 ISSN 1471-4892 cited in the application page 137, column 2, paragraph 2 -page 138, column 1, paragraph 2	1-15
Y	GILBERT R E ET AL "Novel approaches to the treatment of progressive renal disease " CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY ENGLAND APR 2001, vol 1 no 2, April 2001 (2001-04) pages 183-189 XP002259333 ISSN 1471-4892 page 184, column 2, paragraph 2 -page 185, column 1 paragraph 1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internati Application No

PCT/EP 03/06276

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02083671 A	24-10-2002	WO 02083671 A1	24-10-2002
		US 2002193589 A1	19-12-2002

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
8 Enero 2004 (08 01 2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/002492 A1

(51)	Clasificación Internacional de Patentes ⁷	A61K 31/55, A61P 3/19 9/10
(21)	Número de Solicitud Internacional	PCT/EP2003/006276
(22)	Fecha de Presentación Internacional	13 Junio 2003 (13 06 2003)
(25)	Idioma de Presentación	Inglés
(26)	Idioma de Publicación	Inglés
(30)	Datos de Prioridad	
	102 29 180 2	28 Junio 2002 (28 06 2002) DE
(71)	Solicitante	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE), Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt am Main (DE)
(72)	Inventores	SCHÄFER, Stefan Altkönigstrasse 9c 65843 Sulzbach (DE), LINZ, Wolfgang, Huxelreihenbenweg 54 55129 Mainz (DE), BLEICH Markus Bufinger Strasse 73 65597 Hünfelden-Dauborn (DE) HUBER, Jochem Speyerstrasse 3 87133 Maxdorf (DE)
(81)	Estados Designados (nacional)	AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG BR, BY BZ, CA, CH CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM DZ, EC EE ES FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN IS, JP, KE, KG KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS LT LU LV MA, MD MG MK, MN MW MX MZ, NO NZ OM, PH, PL, RO RU SC SD SE, SG SI SK, SL TJ TM TN TR, TT TZ, UA UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
(84)	Estados Designados (regional)	ARIPO patente (GH GM, KE LS MW, MZ, SD SL, SZ, TZ, UG ZM ZW), Patente Euroasiática (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) patente OAPI (BF BJ CF, CG CI, CM, GA, GN GQ GW ML, MR, NE SN TD TG)

Publicada

con reporte de búsqueda internacional

antes de expirar el periodo provisto para corregir las reivindicaciones se
volverá a publicar si dichas correcciones son recibidas

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas referirse a la
"Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada
número regular de la Gaceta del PCT

(54) Título USO DE INHIBIDORES EN EL TRATAMIENTO DE
NEFROPATIA

(57) Extracto La invención describe el uso de inhibidores de vasopectidasa de la fórmula (I) para el tratamiento y/o profilaxis de nefropatía en pacientes diabéticos y no diabéticos incluyendo nefropatía diabética y no diabética, glomérulo nefritis, esclerosis glomerular síndrome nefrotico nefroesclerosis hipertensa, micro albuminuria o enfermedad renal en estado terminal o resistencia a insulina o enfermedades metabólicas asociadas con productos terminales de glicación avanzada, tales como complicaciones diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cataratas infarto de miocardio, y/o cardiomiopatía diabética, o aterosclerosis o disfunción endotelial.

USO DE INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA EN EL TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA

5

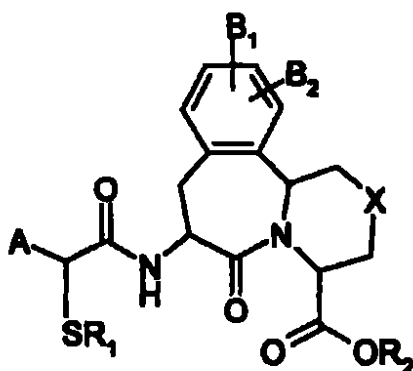
La enzima convertidora de angiotensina (ACE) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Angiotensina II es un vasoconstrictor que estimula también la secreción de aldosterona por parte de la corteza adrenal. La inhibición de ACE previene tanto la conversión de angiotensina I en angiotensina II, como el metabolismo de bradiquinina, dando como resultado concentraciones de angiotensina II circulante y de aldosterona disminuida, y de bradiquinina circulante incrementada. Además de estos cambios neurohormonales, se observan disminuciones en la resistencia periférica y en la presión sanguínea, particularmente en individuos con una elevada concentración de renina circulante. Otros efectos farmacológicos asociados con la inhibición de ACE incluyen la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la mejora en los signos clínicos de fallo cardíaco y la reducción de mortalidad en pacientes con fallo cardíaco congestivo (CHF) o disfunción ventricular izquierda después de infarto de miocardio.

La endopeptidasa neutra (NEP) es una enzima responsable del metabolismo del péptido natriurético atrial (ANP). La inhibición de NEP da como resultado concentraciones incrementadas de ANP lo que, a su vez, conduce a natriuresis, diuresis y disminuye el volumen intravascular, el retorno venoso y presión sanguínea. El ANP es liberado por miocitos atriales en respuesta a un esfuerzo atrial o a un volumen intravascular incrementado. Concentraciones elevadas en plasma de ANP han demostrado ser un mecanismo compensatorio potencial en diversos estados patológicos, incluidos fallo cardíaco congestivo, fallo

renal, hipertensión esencial y cirrosis

La secreción de ANP por parte de miocitos atriales provoca la vasodilatación, diuresis, natriuresis y la inhibición de la liberación de renina y secreción de aldosterona. En contraposición, la angiotensina II da como resultado una vasoconstricción, reabsorción de sodio y agua y producción de aldosterona. Estos dos sistemas hormonales interactúan de una manera recíproca o equilibrada para mantener respuestas vasculares y hemodinámicas fisiológicas normales. La patente de EE UU 5 430 145, la patente europea EP 481522 y la solicitud de patente WO PCT/EP 02/03668 describen derivados tricíclicos de mercaptoacetilamida de la fórmula (I) útiles como inhibidores de ACE y NEP, es decir para el tratamiento y/o prevención de fallo cardíaco e hipertensión.

Esta invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I)



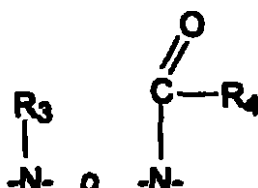
en donde

A = H, alquilo C₁-C₈, CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -(alquil C₁-C₄)-arilo,

R₁ es hidrógeno, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, o un grupo acilo,

R₂ es hidrógeno, -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃, un alquilo C₁-C₄, arilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, o difenilmetilo,

X es -(CH₂)_n, en donde n es un número entero 0 o 1, -S-, -O-



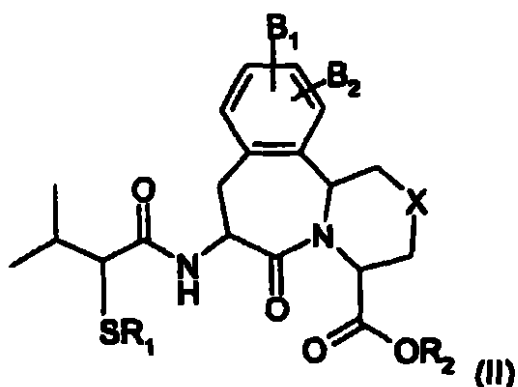
en donde R_3 es hidrógeno, un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo o aril-
(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), y R_4 es -CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo o aril-
5 (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$),

B_1 y B_2 , cada uno independientemente, son hidrógeno,
hidroxi, -OR_5 , en donde R_5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo o -(alquil
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{)-arilo}$, o en los casos en que B_1 y B_2 estén unidos a
átomos de carbono adyacentes, B_1 y B_2 pueden ser tomados
10 juntos con dichos átomos de carbono adyacentes para formar
un anillo de benceno o metilendioxi,

para el tratamiento y/o la profilaxis de nefropatía en
pacientes diabéticos o no diabéticos, incluida nefropatía
diabética y no diabética, glomerulonefritis, esclerosis
15 glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis
hipertensiva, microalbuminuria o enfermedad renal de fase
terminal, o a un método para el tratamiento y/o la
profilaxis de la resistencia a insulina o de enfermedades
metabólicas asociadas con productos finales de glicación
20 avanzada, complicaciones diabéticas tales como neuropatía
diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética,
cataratas, infarto de miocardio y/o cardiomiopatía
diabética, o a un método para el tratamiento y/o la
profilaxis de aterosclerosis o disfunción endotelial

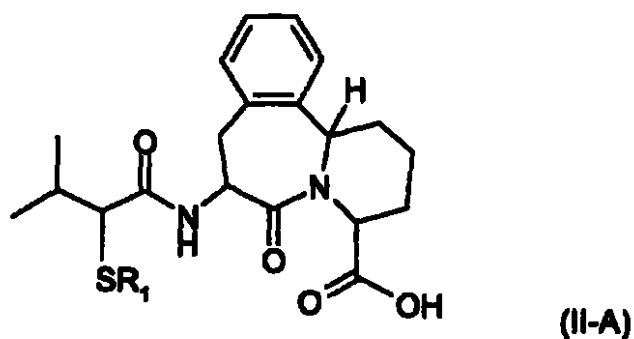
25 En una realización, la presente invención proporciona
los usos anteriores de un compuesto de fórmula (I),
caracterizados por un compuesto de la fórmula (II)

4



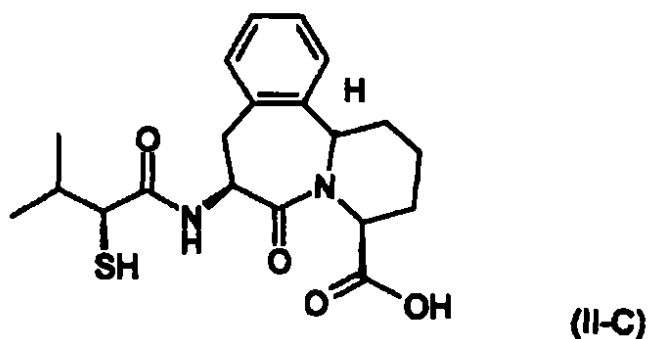
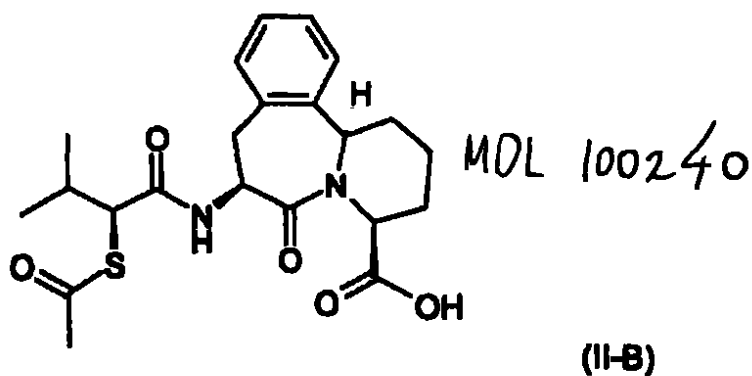
en donde R_1 es acetilo En otra realización, la presente invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de la fórmula (II), en donde R_1 es hidrógeno En una realización adicional, la presente invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de la fórmula (II), en donde R_2 es hidrógeno En una realización adicional, la presente invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de la fórmula II, en donde B_1 y/o B_2 son hidrógeno Todavía en una realización adicional, la presente invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de la fórmula (II), en donde X es $-CH_2$

En una realización adicional, la presente invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de la fórmula (I), caracterizado por un compuesto de la fórmula (II-A)



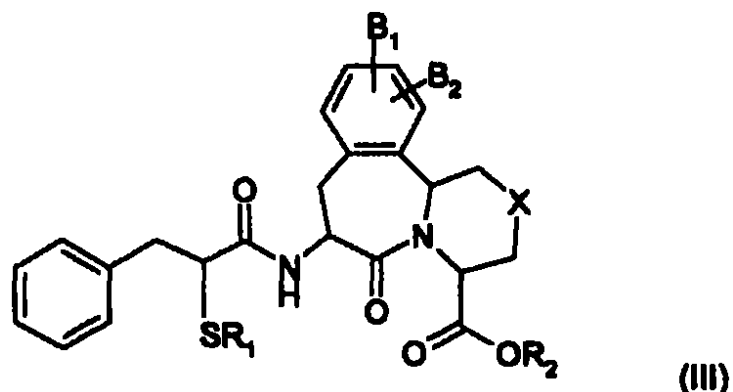
en donde R_1 es acetilo o hidrógeno

La estructura de compuestos preferidos de la fórmula (II-A) son de la fórmula (II-B) a los que también se alude como compuesto (II-B) o comp (II-B), y de la fórmula (II-C) que figuran a continuación



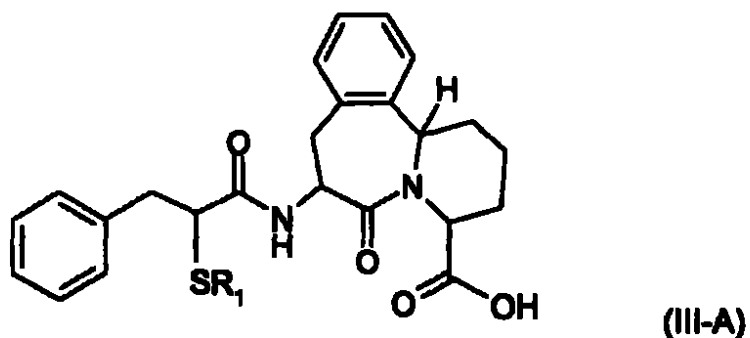
En una realización adicional, la presente invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de la fórmula (I), caracterizados por un compuesto de la fórmula (III)

6



en donde R₁ es acetilo En otra realización, la presente
 invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de
 5 la fórmula (III), en donde R₁ es hidrógeno En una
 realización adicional, la presente invención proporciona los
 usos anteriores de un compuesto de la fórmula (III), en
 donde R₂ es hidrógeno En una realización adicional, la
 presente invención proporciona los usos anteriores de un
 10 compuesto de la fórmula (III), en donde B₁ y/o B₂ son
 hidrógeno Todavía en una realización adicional, la presente
 invención proporciona los usos anteriores de un compuesto de
 la fórmula (III), en donde X es -CH₂

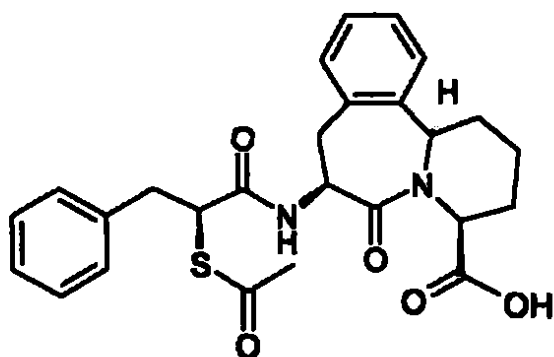
En una realización adicional, la presente invención
 15 proporciona los usos anteriores de un compuesto de la
 fórmula (I), caracterizado por un compuesto de la fórmula
 (III-A)



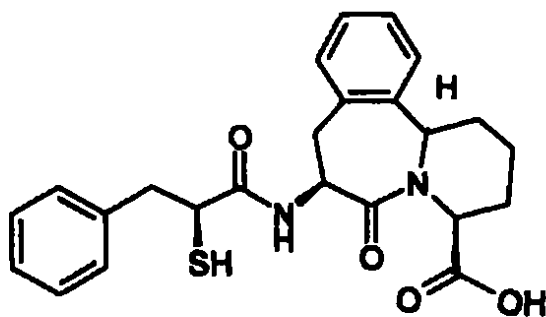
en donde R₁ es acetilo o hidrógeno

La estructura de compuestos preferidos de la fórmula (III-A) son de la fórmula (III-B) y (III-C) que figuran a continuación

5



(III-B)



(III-C)

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena hidrocarbonada monovalente saturada, lineal o ramificada, de uno, dos, tres
10 o cuatro átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y grupos similares. El término "alquilo C₁-C₁₀" se refiere a una cadena hidrocarbonada monovalente saturada, lineal o ramificada, de uno a diez átomos de carbono, e incluye
15 metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo y grupos similares.

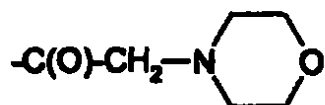
Tal como se utiliza en esta memoria, "alcoxi C₁-C₄" se
20 refiere a un sustituyente monovalente que consiste en una

cadena de alquilo lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono enlazados a través de un átomo de oxígeno del éter y que tiene su enlace de valencia libre del oxígeno del éter, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec -
5 butoxi, terc -butoxi y grupos similares

Tal como se utiliza en esta memoria, "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilendioxo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄,
10 fluoro y cloro. Incluidos dentro del alcance del término "-(alquil C₁-C₄)-arilo" se encuentran fenilmetilo (bencilo), feniletilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo y p-clorobencilo

Tal como se utiliza en esta memoria, "halógeno" o
15 "Hal" se refiere a un miembro de la familia de flúor, cloro, bromo o yodo

Tal como se utiliza en esta memoria, "grupo acilo" se refiere a grupos acilo alifáticos y aromáticos y a los derivados de compuestos heterocíclicos. Por ejemplo, el
20 grupo acilo puede ser un grupo alcanóilo inferior o (C₁-C₄) tal como formilo o acetilo, un grupo aroilo tal como benzoilo, o un grupo acilo heterocíclico que comprende uno o más de los heteroátomos O, N y S, tal como el grupo



25

Tal como se utiliza en esta memoria, "estereoisómero" es un término general utilizado para todos los isómeros y moléculas individuales que difieren únicamente en la
30 orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis/trans o E/Z) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no

son imágenes especulares de una con la otra (diastereoisómeros)

Tal como se utiliza en esta memoria, "R" y "S" se utilizan como se usan habitualmente en la Química Orgánica para dar a entender una configuración específica de un centro quiral. El término "R" (recto) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades de grupo (del más elevado al segundo más bajo) cuando se observa a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. El término "S" (sinistra) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en sentido opuesto a las agujas del reloj de prioridades de grupo (del más elevado al segundo más bajo) cuando se observa a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de grupos se basa en normas de secuencia, en donde la prioridad se basa primeramente en el número atómico (en el orden de número atómico decreciente). Un listado y un comentario de prioridades están contenidos en Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L Eliel, Samuel H Wilen and Lewis N Mander, compiladores, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc, Nueva York, 1994.

Además del sistema (R)-(S), el sistema D-L más antiguo puede utilizarse también en esta memoria para dar a entender una configuración absoluta, especialmente con referencia a aminoácidos. En este sistema, se orienta una fórmula proyección Fischer, de modo que el carbono número 1 de la cadena principal se encuentra en la parte superior. El prefijo "D" se utiliza para representar la configuración absoluta del isómero en el que el grupo funcional (determinante) se encuentra en el lado de la derecha del carbono en el centro quiral y "L" el del isómero que se encuentra a la izquierda.

Tal como se utiliza en esta memoria, "tratar" o "tratando" significa cualquier tratamiento que incluye, pero no se limita a aliviar síntomas, eliminar la causa de los

síntomas sobre una base temporal o permanente o para prevenir o ralentizar la aparición de síntomas y el progreso de la enfermedad, trastorno o estado nombrado

5 Tal como se describe en esta memoria, el término "paciente" se refiere a un animal homeotermo tal como un mamífero que está afectado por una enfermedad, trastorno o estado particular. Se entiende explícitamente que dentro del alcance del significado del término, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, reses, ovejas y seres humanos son
10 ejemplos de animales

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende aplicarse a cualquier sal, ya sea previamente conocida o que se descubra en un futuro, que se utilice por un experto en la técnica y que
15 sea una sal por adición orgánica o inorgánica no tóxica que sea adecuada para uso como un producto farmacéutico. Bases ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio o magnesio, amoníaco y
20 aminas alifáticas, cíclicas o aromáticas tales como metilamina, dimetilamina, trietilamina, dietilamina, isopropildietilamina, piridina y picolina. Ácidos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y similares y ácidos
25 carboxílicos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartático, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico y dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, 4-aminobenzoico, 4-hidroxibenzoico, antra-
30 nilico, cinámico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, mandélico y similares, y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico y p-toluenosulfónico

35 Tal como se utiliza en esta memoria, "vehículo

farmacéutico" se refiere a cualquier excipiente farmacéutico conocido útil en la formulación de compuestos farmacéuticamente activos para administración, y que sean esencialmente no tóxicos y no sensibilizantes en las condiciones de uso. La proporción exacta de estos excipientes se determina por la solubilidad y propiedades químicas del compuesto activo, la vía de administración elegida, así como la práctica farmacéutica convencional.

Las composiciones del compuesto de la fórmula (I) de esta invención se pueden administrar a un sujeto que necesita de tratamiento mediante una diversidad de vías convencionales de administración, incluidas la vía oral, tópica, parenteral, por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramedular. Además, las composiciones activas de esta invención se pueden administrar por vía intranasal, en forma de un supositorio rectal o utilizando una formulación "rápida", es decir permitiendo que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de utilizar agua.

Las composiciones activas de esta invención se pueden administrar solas o en combinación con soportes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en dosis sencilla o múltiple. Soportes, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o materiales de carga sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas al combinar las composiciones activas de esta invención y los soportes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran entonces fácilmente en una diversidad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Si se desea, estas composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como saboreantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para fines de la administración oral, se pueden emplear comprimidos con contenido en diversos excipientes tales como

citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido alginico y determinados silicatos complejos junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, 5 sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, a menudo se utilizan para fines de formación de comprimidos agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. También se pueden emplear como materiales de carga en cápsulas de gelatina blanda y dura composiciones 10 sólidas de un tipo similar. Materiales preferidos para ello incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando para la administración oral se desean suspensiones o elixires acuosos, el ingrediente activo esencial en ellos puede combinarse con divers s 15 agentes edulcorantes o saboreantes, materia colorante o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y combinaciones de los mismos.

Para la administración por vía parenteral, se pueden 20 emplear soluciones de las composiciones activas de esta invención en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso o en soluciones acuosas estériles. Soluciones acuosas de este tipo deberían estar adecuadamente tamponadas en caso necesario e isotonzarse primero el diluyente líquido con 25 suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente 30 disponibles mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

En general, una composición de esta invención se administra por vía oral, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular) o 35 tópica. Para la administración por vía intranasal o

administración por inhalación, uno o más compuestos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente con espray de bomba que es exprimido o bombeado por el paciente, o en forma de una presentación en espray de aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un agente propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvos de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Para fines de administración transdermal (por ejemplo tópica) se preparan soluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (habitualmente en una concentración de aproximadamente 0,1% a 5%), de otro modo similares a las soluciones parenterales anteriores. Son conocidos métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una determinada cantidad de ingrediente activo, o resultarán evidentes a la vista de esta descripción para los expertos de esta técnica. Para ejemplos de métodos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 190 edición (1995).

NEFROPATÍA

La nefropatía es una enfermedad crónica que se define como una anormalidad en la excreción de albúmina urinaria en pacientes diabéticos o no diabéticos. En seres humanos

sanos, las tasas de excreción de albúmina urinaria son menores que o iguales a 40 mg/24 horas. Las fases clínicas de la nefropatía son microalbuminuria, nefropatía clínica (albuminuria) y enfermedad renal de fase terminal (ESRD).

5 Una forma común de nefropatía es la nefropatía diabética. La nefropatía diabética se desarrolla en el 35 a 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en el 10 a 60% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dependiendo del grupo étnico que esté siendo estudiado, y es
10 la causa más común de enfermedad renal en fase terminal en los Estados Unidos. Se acepta que la nefropatía diabética es el resultado de la hiperglicemia, ya sea sola o en combinación con otros factores, tales como hipertensión y susceptibilidad genética a la enfermedad renal. Una terapia
15 antihipertensiva apropiada ha demostrado reducir significativamente la mortalidad renal y, posiblemente cardiovascular, en pacientes de diabetes mellitus tipo 1 proteinúricos, así como retardar la tasa de declive de la tasa de filtración glomerular en algunos pacientes con una
20 función renal perjudicada (Lewis et al, N Engl J Med 1993, 329, 1456-1462). Así, el cuidado convencional de pacientes con nefropatía diabética es un control intensivo glicémico y una normalización de la presión sanguínea utilizando principalmente inhibidores de la enzima
25 convertidora de angiotensina (ACE) tal como ramipril.

Algunos inhibidores de vasopectidasa han demostrado exhibir un mayor efecto nefroprotector que los inhibidores de ACE solos (Molinaro et al, Curr Opin Pharmacol 2002, 2, 131-141), tal como omapatrilat en calidad de uno de los
30 inhibidores de vasopectidasa más tempranamente desarrollados y el más ampliamente evaluado. Chen et al (Hypertension 2001, 38, 187-191) definieron la acción renal del tratamiento agudo con omapatrilat y el inhibidor de ACE fosinoprilat, en donde omapatrilat tenía una mayor respuesta
35 natriurética que el inhibidor de ACE. En otro estudio, el

inhibidor de vasopectidasa CGS 30440 (Novartis, Suiza) tenía un mayor efecto protector renal que el inhibidor de ACE benazepril (Cohen et al , J Cardiovasc Pharmacol 1998, 32, 87-95)

5 Se ha demostrado ahora que inhibidores de vasopectidasa de la fórmula (I) tienen un efecto nefroprotector superior en la tasa de excreción de albúmina y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento y/o la
10 prevención de nefropatía en pacientes diabéticos y no diabéticos, incluida la nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome
15 nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, microalbuminuria, y enfermedad renal de fase terminal

 El efecto del compuesto (II-B) es 6-8 veces mayor que
15 el observado con el inhibidor de ACE ramipril

Ejemplo 1 Disminución de la proteinuria mediante tratamiento con un compuesto de la fórmula (II-B)

20 Se determinó la excreción de proteína y creatinina en la orina de ratas ZDF machos (ZDF Gm1 fa/fa) y animales testigo heterozigóticos (ZDF Gm1 -/+) de 10, 17, 27 y 37
 semanas de edad. En grupos adicionales, se administró crónicamente a ratas diabéticas ramipril (1 mg/kg/día, en el
25 agua de beber) o un compuesto de la fórmula (II-B) (30 mg/kg/día, en la alimentación) a lo largo de un período de 10 a 37 semanas. Se sacrificó a los animales después de 37
 semanas y se examinaron histológicamente sus riñones

30

35

5 **Tabla 1 Excreción urinaria de albúmina y creatinina en ratas obesas, flacas, tratadas con ramipril y tratadas con un compuesto de la fórmula (II-B)**

	Albúmina				Albúmina/creatinina			
Excreta orina	mg/kg/h				mg/mmol			
Semanas	0	7	17	27	0	7	17	27
Grupo 1 Obeso								
Media	0 35	1 78	9,24	14,23	55,27	404,78	975 60	1543,25
s	0 24	1 09	6 70	7 69	41 58	349,65	714 38	819 04
EMT	0 06	0,28	2 02	2 32	10 74	90 28	215 40	248,95
N	15	15	11	11	15	15	11	11
Grupo 2 Flaco								
Media	0 121	0 090	0 070	0 079	12 828	9 573	5 754	7 313

s	0 041	0 069	0 033	0 051	4 208	6 010	2 772	4,541
EMT	0,009	0 015	0 008	0,014	0,940	1 344	0 893	1,280
N	20	20	16	13	20	20	16	13
Ensayo t	0,000	0 000	0,000	0 000	0 000	0 000	0,000	0,000
Grupo 4 Ramipril								
Media	0,24	1,36	6 28	10 11	37,31	207,35	694,20	1077 88
s	0 12	1 28	4 71	7 20	17,20	198,42	510,20	742,86
EMT	0 03	0 33	1 42	2 17	4 44	51 23	153 83	223 98
N	15	15	11	11	15	15	11	11
Ensayo t	0 122	0 338	0,242	0,209	0,133	0 067	0 300	0 178
Grupo 7 comp (II-B)								
Media	0,27	0,09	0,41	1 39	48,56	14 30	44 63	152 71
s	0 18	0 04	0 18	1 67	28 69	5 38	16 47	174 93
EMT	0,05	0 01	0,05	0 50	7 41	1 39	4,97	52 74
N	15	15	11	11	15	15	11	11
Ensayo t	0,293	0 000	0 000	0 000	0 611	0 000	0 000	0,000

Resultados histológicos

- 5 En las tablas adjuntas se lista un resumen de los hallazgos en los riñones después de un periodo de tratamiento de 6 meses

Los grupos examinados fueron

10

C1	testigo	ratas ZDF flacas	
C2	testigo	ratas ZDF gruesas	
D1	ramipril	ratas ZDF gruesas	1,0 mg/kg
D4	comp (II-B)	ratas ZDF gruesas	30 mg/kg

Los hallazgos histopatológicos observados fueron

- células Armanni-Ebstein en túbulos renales que indican un estado metabólico diabético
- 5 - glomeruloesclerosis que indican una lesión del riñón crónica debida a un estado metabólico diabético
- Atrofia túbulo lesión degenerativa espontánea común en riñones
- 10 - Formaciones túbulo lesión espontánea común en riñones
- Dilatación pelvis lesión espontánea común en riñones, considerada una anomalía en el desarrollo heredada

15

Células Armanni-Ebstein no están presentes en ratas testigo ZDF flacas, pero sí en cualquier grupo de rata ZDF gruesa tratada

- 20 La glomeruloesclerosis no se encontró en ratas testigo ZDF flacas y tampoco estaba presente en animales tratados con compuesto (II-B) De manera correspondiente, en est s animales se encontraron bajas incidencias de lesiones degenerativas, atrofia de túbulos y formaciones tubulares

- 25 En comparación con testigos ZDF gruesos en ratas tratadas con ramipril o MDL 100 240 no estaban presentes diferencias en la incidencia de la glomeruloesclerosis o lesiones degenerativas asociadas

- 30 Estos resultados indican que el tratamiento con el compuesto (II-B) puede prevenir el desarrollo de glomeruloesclerosis "diabética" y lesiones degenerativas asociadas Las lesiones en las ratas testigo ZDF gruesas eran más bien poco graves

- 35 Además, en animales tratados con el compuesto (II-B) se observó una elevada incidencia de la dilatación de la pelvis

EXPLICACIÓN DE CÓDIGOS Y SÍMBOLOS

CÓDIGOS Y SIMBOLOS UTILIZADOS A NIVEL ANIMAL

- 5 K0 = grupo de sacrificio terminal

Tabla 2 hallazgos histológicos				
NUMERO DE ANIMALES CON HALLAZGOS MICROSCÓPICOS POR ÓRGANO/GRUPO/SEXO				
Estado de necropsia GRUPO DE SACRIFICIO TERMINAL (KO)				
SEXO	Machos			
Grupo de dosis Nº ANIMALES POR GRUPO DE DOSIS	C1 12	C2 6	D1 9	D4 9
Riñones Nº examinado	12	6	9	8
-células Armanni-Ebstein	-	6	7	8
- glomeruloesclerosis	-	6	6	1
- atrofia túbulo renal	-	6	9	2
- cilindros túbulo renal	1	6	8	3
- dilatación pelvis	3	2	5	7
INCIDENCIA SUMARIA DE CLASIFICACIONES POR ÓRGANO/GRUPO/SEXO				
Estado de necropsia GRUPO DE SACRIFICIO TERMINAL (KO)				
SEXO	Machos			
Grupo de dosis Nº ANIMALES POR GRUPO DE DOSIS	C1 12	C2 6	D1 9	D4 9
Riñones Nº examinado	12	6	9	8
- células Armanni-Ebstein CALID 1	-	2	1	-
CALID 2	-	3	6	5
CALID 3	-	1	-	3
TOTAL AFECTADO	-	6	7	8
GRAVEDAD MEDIA	-	1.6	1.9	2.4

- Glomeruloesclerosis	CALID 1	-	1	-	1
	CALID 2	-	3	4	
	CALID 3	-	2	2	1
	TOTAL AFECTADO	-	6	6	1
	GRAVEDAD MEDIA	-	2 2	2 3	1 0
- Atrofia túbulo renal	CALID 1	-	2	4	1
	CALID 2	-	2	4	-
	CALID 3	-	1	1	1
	CALID 4	-	1	-	-
	TOTAL AFECTADO	-	6	9	2
	GRAVEDAD MEDIA	-	2 2	1 7	2 0
Formaciones. túbulo renal	CALID 1	1	1	1	2
	CALID 2	-	4	7	1
	CALID 3	-	1	-	-
	TOTAL AFECTADO	1	6	8	3
	GRAVEDAD MEDIA	1 0	2 0	1 9	1 3
Dilatación pelvis	CALID 2	3	-	1	1
	CALID 3	-	1	2	5
	CALID 4	-	1	2	1
	TOTAL AFECTADO	3	2	5	7
	GRAVEDAD MEDIA	2 0	3 5	3 2	3 0

Tabla 3 Excreción urinaria de albúmina y creatinina en ratas gruesas diabéticas de azúcar (ZDF), ratas tratadas con ramipril y ratas tratadas con un compuesto de la fórmula (II-B) partiendo de un animal de 6 meses de edad Las ratas ZDF son un modelo de diabetes tipo II

	Albúmina/creatinina		
	mg/mmol		
	Basal	6 semanas tratamiento	12 semanas tratamiento
Placebo ratas ZDF			
media	1330,99	1068 25	1193,47
s	797 55	778 81	633 10
EMT	230,23	224 82	182 76
N	12	12	12
Comp (II-B) ratas ZDF			
media	1330 99	135 08	100 86
S	797,55	40 28	59,27
EMT	230,23	11 63	17 11
N	12	12	12
Ramipril ratas ZDF			
media	1330 99	1249 59	841 69
S	797 55	1036 03	1124 24
EMT	230,23	299,07	324 54
N	12	12	12

Ejemplo 2

Se determinó la excreción de albúmina y creatinina en ratas Goto-Kakizaki (GK) Las ratas GK son un modelo de diabetes tipo II Se dejó un grupo sin tratar y uno se trató con el inhibidor de ACE/NEP de la fórmula (II-B) y un grupo se trató con el inhibidor de ACE ramipril

10

Tabla 4 Excreción urinaria de albúmina y creatinina en ratas GK, ratas tratadas con ramipril y ratas tratadas con un compuesto de fórmula (II-B) partiendo de un animal de 6 meses de edad

15

	Albúmina/creatinina		
	mg/mmol		
	Basal	6 semanas tratamiento	12 semanas tratamiento
Placebo ratas GK			
media	103,95	329 37	1183 19
s	71,42	230,17	637 71
EMT	20,62	66 44	184,09
N	12	12	12
Comp (II-B) ratas GK			
media	103 95	17 70	24,28
s	71,42	6,01	14 41
EMT	20,62	1,74	4,16
N	12	12	12
Ramipril ratas GK			
media	103 95	161 71	244 89
S	71,42	112 42	146 00
EMT	20,62	32 5	44 0
N	12	12	11

Ejemplo 3

- 5 Se determinó la excreción de albúmina y creatinina en ratas Wistar. Se dejó un grupo sin tratar, uno se trató con el inhibidor de ACE/NEP de fórmula (II-B) y un grupo se trató con el inhibidor de ACE ramipril. Las ratas Wistar son

no diabéticas y desarrollan proteinuria y lesiones estructurales del riñón durante la vida de adulto. Las ratas Wistar son, por lo tanto, un modelo de nefropatía no diabética.

5 La figura 1 muestra la nefropatía no diabética relacionada con la edad en ratas Wistar tratadas con placebo (el riñón de una rata placebo exhibe lesiones túbulo-intersticiales moderadas (formaciones proteínicas en los túbulos, infiltración celular inflamatoria, túbulos
10 basófilos))

Tabla 5 Excreción urinaria de albúmina y creatinina en ratas Wistar, ratas tratadas con ramipril y ratas tratadas con un compuesto de la fórmula (II-B) partiendo de un animal
15 de 6 meses de edad

	Albúmina/creatinina		
	mg/mmol		
	Basal	8 semanas tratamiento	12 semanas tratamiento
Placebo ratas Wistar			
media	130 45	149 82	290 10
S	285 53	231 12	285 89
EMT	90,29	64 10	73,69
N	10	13	13
Comp (II-B) ratas Wistar			
media	130,45	18 07	21,21
S	285,53	17,64	29 49
EMT	90 29	4 89	8,18
N	10	13	13
Ramipril ratas Wistar			
media	130,45	184,27	188 40
S	285 53	171,87	146,47
EMT	90,29	49 62	42,28
N	10	12	12

En el modelo no diabético, el compuesto de la fórmula (II-B) muestra un efecto nefroprotector significativamente mayor que ramipril según se determina por el grado de proteinuria

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA EDAD

La incubación de proteínas o lípidos con azúcares aldosa resulta en una glicación no enzimática y en la oxidación de grupos amino en proteínas para formar aductos Amadori. Con el tiempo, los aductos sufren unas
5 redispocisiones adicionales, deshidrataciones y reticulación con otras proteínas para formar complejos conocidos como productos finales de glicosilación avanzada (AGEs). La formación de AGEs también se puede describir como reacciones de Maillard. Factores que fomentan la formación de AGEs
10 incluyen un cambio retardado en las proteínas (por ejemplo como en amiloidosis), acumulación de macromoléculas con un alto contenido en lisina y altos niveles de glucosa en sangre (por ejemplo como en el caso de diabetes) (Hori et al, J Biol Chem 270 25752-761, (1995)). Los AGEs han
15 estado implicados en una diversidad de trastornos, incluidas complicaciones asociadas con diabetes y el envejecimiento normal.

Los AGEs exhiben una unión específica y saturable a receptores de la superficie celular en células endoteliales
20 de la microvasculatura, monocitos y macrófagos, células de la musculatura lisa, células mesangiales y neuronas. El receptor de los productos finales glicosilados avanzados (RAGE) es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas de moléculas de la superficie celular.

25 Niveles incrementados de RAGE se encuentran en tejidos en envejecimiento (Schleicher et al, J Clin Invest 1997, 99, 457-468) y en la retina, vasculatura y riñón diabéticos (Schmidt et al, Nature Med 1995, 1002-1004). La activación de RAGE en diferentes tejidos y órganos conduce a un cierto
30 número de consecuencias patofisiológicas. RAGE ha estado implicado en una diversidad de estados que incluyen inflamaciones aguda y crónica (Hofmann et al, Cell 1999, 97, 889-901), el desarrollo de complicaciones tardías diabéticas tales como una permeabilidad vascular incrementada, nefropatía,
35 tía, aterosclerosis y retinopatía por acumulación de AGEs en

los riñones y otros tejidos (Singh et al , Diabetologia 2001, 44, 129-146), así como en la enfermedad de Alzheimer (Yan et al , Nature 1996, 382, 685-691), disfunción eréctil, invasión y metástasis de tumores (Taguchi et al , Nature 2000, 405, 354-357)

Es conocido que el inhibidor de ACE ramipril influye sobre los niveles en suero de productos finales de glicación avanzada en pacientes de alto riesgo con una enfermedad arterial coronaria resultados procedentes de un estudio HOPE (B Kihovd, E M Hjerkin, I Seljeflot, T J Berg, A A Reikvam)

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula (I) reducen significativamente la acumulación de AGEs en los riñones y en el corazón Por lo tanto, compuestos de la fórmula (I) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas asociadas con productos finales de glicación avanzada, especialmente complicaciones diabéticas tales como neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, infarto de miocardio, cataratas y cardiopatía diabética

Los valores AGE del riñón se determinaron mediante análisis de la mancha puntual (Stracke et al , Exp Clin Endocrinol, Diabets 2002, 109, 330-336) y cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa o RP-HPLC (Drusch et al , Food Chem 1999, 65, 547-553)

El tratamiento de ratas diabéticas con un compuesto de la fórmula (II-B) normaliza los valores de AGE en el riñón (CML), el tratamiento con M 100 240 disminuye significativamente el valor CML

30

Ejemplo 4 Análisis de la mancha puntual

Muestras de riñón para análisis de la mancha puntual se obtuvieron de ratas ZDF machos de 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas durante siete semanas con

35

30 mg/kg/d de compuesto (II-B) y 35 mg/kg/d de MDL 100 240
Se sacrificó a tres animales de cada grupo, los riñones se
retiraron e inmediatamente se congelaron en nitrógeno
líquido La molienda del riñón se efectuó en nitrógeno
5 líquido utilizando un molino congelador (Freezer 6750, C3
Analysetechnik GmbH) 10 mg de muestra de riñón se
disolvieron en 1 ml de solución salina tamponada con fosfato
(PBS que contenía 0,5 g/l de Tween 20, PMSF 0,5 mM, 1
µg/ml) La solución se trató dos veces durante cinco
10 segundos con un disruptor de células ultrasónico (45% de
potencia, Bandolin Sonoplus HD 2070), se centrifugó durante
20 minutos a 4000 rpm y el material sobrenadante se utilizó
para el análisis de la mancha puntual La membrana de
nitrocelulosa se colocó en el aparato de la mancha puntual y
15 se lavó dos veces con 100 µl de TBS/pocillo Para cada
muestra, 10 µg de proteína (la concentración de proteína de
las muestras se determinó con el análisis de proteínas DC,
Bio Rad) se diluyeron en 100 µl de TBS y se cargaron sobre
la membrana de nitrocelulosa (Amersham) La membrana se
20 incubó durante una noche en TBST (Tris 20 mM, NaCl 137 mM,
Tween 20 al 0,05% v/v) con leche en polvo no grasa al 5% a
4°C y se incubó durante 1 hora a la temperatura ambiente
utilizando la siguiente concentración de anticuerpos anti-
CML 011 (Biologo) 0,25 µg/ml, anti-CEL (Biologo) 0,25 µg/ml
25 y anti-pentosidina 012 (Biologo) 0,25 µg/ml Después de un
lavado extenso en TBST con leche en polvo no grasa al 5%,
las membranas se expusieron a anticuerpos IgG anti-ratón
marcados con peroxidasa alcalina (Dianova) durante una hora
a la temperatura ambiente Las membranas se lavaron de nuevo
30 y se expusieron al sistema de detección de
quimiofluorescencia reforzado (Amersham) de acuerdo con las
instrucciones del fabricante La fluorescencia relativa se
determinó con el Fluor-Imager 595 (Molecular Dynamics) y se
cuantificó utilizando el software Image-Quant Los
35 resultados se expresaron en fluorescencia relativa (rf)

veces 10^5

Tabla 6 Valores del subtipo de AGE CML en el riñón de ratas ZDF de 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF 5 tratadas con compuesto (II-B) o MDL 100 240

riñones de ratas de 17 semanas de edad anti-CML 011	n	media $rf \cdot 10^5$	EMT $rf \cdot 10^5$	ensayo t	sign.
control flaco	3	32.20	1.22		
ratas ZDF	3	45.14	3.23	0.0189	*
ZDF comp. (II-B)	3	32.62	0.34	0.0182	
ZDF MDL 100.240	3	38.67	1.38	0.1389	

Tabla 7 Valores del subtipo de AGE CEL en el riñón de ratas 10 ZDF de 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con compuesto (II-B) o MDL 100 240

riñones de ratas de 17 semanas de edad anti-CEL	n	media $rf \cdot 10^5$	EMT $rf \cdot 10^5$
control flaco	3	54.49	2.55
ratas ZDF	3	61.30	1.12
ZDF comp. (II-B)	3	50.24	0.46
ZDF MDL 100.240	3	52.60	1.16

15 Tabla 8 Valores del subtipo de AGE pentosidina en el riñón de ratas ZDF de 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con compuesto (II-B) o MDL 100 240

riñones de ratas de 17 semanas de edad anti- pentosidina 012	n	media rf * 10 ⁵	EMT rf * 10 ⁵
control flaco	3	52 78	1 65
ratas ZDF	3	56 01	1 24
ZDF comp. (II-B)	3	44 99	1 61
ZDF MDL 100.240	3	40 70	2 75

Los valores del subtipo de AGE CML son significativamente mayores en riñones de ratas ZDF en comparaci3n con ratas testigo (p<0,05) Para los subtipos de AGE CEL y pentosidina no pudo mostrarse ninguna diferencia significativa en las ratas ZDF y testigo Ratas ZDF tratadas con un compuesto de la f3rmula (II-B) muestran valores AGE significativamente menores para el subtipo AGE CML, CEL y pentosidina (p<0,05) en comparaci3n con ratas ZDF n tratadas Valores AGE menores para los subtipos CEL y pentosidina tambi3n se pueden determinar en ratas ZDF tratadas con MDL 100 240 (p<0,01)

15 Ejemplo 5 Cromatograf3a l3quida de alta resoluci3n de fase inversa (RP-HPLC)

Muestras de riñ3n y coraz3n para el an3lisis de RP-HPLC se obtuvieron de ratas ZDF machos de 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas durante siete semanas con 30 mg/kg/d de compuesto de la f3rmula (II-B) y 35 mg/kg/d de MDL 100 240 Se analizaron dos animales de cada grupo Las moliendas del riñ3n y del coraz3n se efectuaron en nitr3geno l3quido utilizando un molino congelador (Freezer 6750, C3 Analysetechnik GmbH) La hidr3lisis de las muestras de3rganos se efectu3 con 3cido clorh3drico (HCl) 6 M a 1103C durante 12 horas La

derivatización de muestras con o-ftaldialdehído (OPA) y RP-HPLC se efectuó según se describe en Drusch et al , Food Chem 1999, 65, 547-553

5 Tabla 9 Valores del subtipo de AGE CML en el riñón de ratas ZDF de 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con compuesto (II-B) o MDL 100 240

RP-HPLC riñones de ratas de 17 semanas de edad	n [animales]	conc. media de CML [%]	EMT [%]
ZDF placebo	2	100	0 27
control flaco	2	84	1 19
comp (II-B)	2	55	3 83
MDL 100.240	2	60	10 15

10

Tabla 10 Valores de los subtipos de AGE CML en el riñón de ratas ZDF de 37 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con un compuesto de fórmula (II-B) o MDL 100 240

15 Los valores con $p < 0,05$ se consideraron significativos
(* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

RP-HPLC riñones de ratas de 37 semanas de edad	n [animales]	conc media de CML [%]	EMT [%]	ensayo t	sign
ZDF placebo	2	100	2 00	0 010	*
control flaco	2	79	0 17		
ZDF comp (II-B)	2	58	4 46	0 014	*
ZDF MDL 100.240	2	93	4 77	0 298	

Tabla 11 Valores de los subtipos de AGE CML en el corazón de ratas ZDF de 37 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con un compuesto de fórmula (II-B) o MDL 100 240 Los valores con $p<0,05$ se consideraron significativos (* $p<0,05$, ** $p<0,01$)

RP-HPLC corazones de ratas de 37 semanas de edad	n [animales]	conc. media de CML [%]	EMT [%]	ensayo t	sign
ZDF placebo	2	100	3.74	0.015	*
control flaco	2	32	7.28		
ZDF comp. (II-B)	2	28	10.95	0.025	*
ZDF MDL 100.240	2	66	3.29	0.022	*

Ratas ZDF muestran una concentración de CML significativamente mayor en el riñón de ratas de 17 y 37 semanas de edad y en el corazón de ratas de 17 semanas de edad en comparación con ratas testigo ($p<0,05$) El tratamiento con un compuesto de la fórmula (II-B) reduce la concentración de CML en el riñón de ratas ZDF de 17 y 37 semanas de edad, así como la concentración de CML en el corazón de ratas ZDF de 17 semanas de edad MDL 100 240 reduce también la concentración de CML en el riñón y corazón en ratas ZDF de 17 semanas de edad, pero no en el riñón de ratas ZDF de 37 semanas de edad

RESISTENCIA A INSULINA

Los compuestos de la fórmula (I) muestran también una actividad sensibilizante a insulina La acción profiláctica de los compuestos de la fórmula (I) tras nefropatía es también indicativa de que se puede esperar que un agente sensibilizante a insulina prevenga, invierta, estabilice o

retarde la progresión de microalbuminuria en albuminuria. Esto se debe a que se considera que la microalbuminuria es un adivino de la futura nefropatía, especialmente en pacientes con una evidencia clínica de un síndrome de resistencia a insulina pre-diabético, al que alternativamente se alude como síndrome X

Hasta la fecha no se ha examinado el uso de inhibidores de ACE o de vasopeptidasa para el tratamiento de la resistencia a insulina

Se ha encontrado ahora que compuestos de la fórmula (I) reducen significativamente las concentraciones de glucosa en sangre y los valores HbA_{1c} y, con ello, reducen la resistencia a insulina. HbA_{1c} es una medida de valores de glucosa a largo plazo. HbA_{1c} glicado es un AGE temprano, un denominado producto Amadori

El efecto de un compuesto de la fórmula (II-B) sobre HbA_{1c} y el valor de glucosa en sangre es similar a M 100 240, y ambos compuestos muestran valores menores que el inhibidor de ACE ramipril

Ejemplo 6 Análisis de glucosa en sangre y HbA_{1c} en ratas ZDF

La glucosa en sangre y HbA_{1c} se midieron en ratas gruesas diabéticas Zucker machos de diecisiete semanas de edad (Genetic Model Inc), ratas testigo (Genetic Model Inc) y ratas ZDF machos tratadas durante siete semanas con 30 mg/kg/d de compuesto de la fórmula (II-B), 35 mg/kg/d de MDL 100 240 y 1 mg/kg/d de ramipril. En cada grupo se analizaron quince animales

Las muestras de sangre para la determinación de glucosa se obtuvieron de ratas ZDF utilizando tubos de muestreo convencionales. En el espacio de 30 minutos de la recogida, las muestras se separaron de las células por centrifugación. La determinación cuantitativa de la glucosa

en sangre en suero se efectuó con un ensayo enzimático in vitro de Roche Diagnostics GmbH (Glucoquant, Roche Diagnostics GmbH) utilizando el analizador de química clínica automatizado Boehringer Mannheim/Hitachi 912

5 Para obtener muestras de sangre para la determinación de HbA_{1c}, se utilizaron tubos capilares desechables. Los valores HbA_{1c} se obtuvieron de muestras de sangre entera hemolizada con un inmunoensayo de la inhibición turbidimétrica (Tina-quant, Roche Diagnostics GmbH) y las
10 concentraciones de hemoglobina se determinaron en un segundo canal en un analizador de química clínica automatizado (Boehringer Mannheim/Hitachi 912). La concentración de HbA_{1c} en porcentaje se calculó a partir de la relación HbA_{1c} a hemoglobina total.

15

Tabla 12 Concentración de glucosa en sangre en ratas ZDF de 10 y 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con compuesto (II-B), MDL 100 240 y ramipril

glucosa en sangre	ratas ZDF		control		ZDF Comp. (II-B)		ZDF Ramipril		ZDF MDL100.240	
edad [semanas]	10	17	10	17	10	17	10	17	10	17
media [mM]	11.92	29.68	7.32	8.04	10.67	21.09	11.74	27.33	10.37	19.74
ERT [mM]	1.74	1.32	0.15	0.34	1.49	2.78	1.48	1.75	1.40	2.10
n [animales]	15	15	20	20	15	15	15	15	15	15

20

25

Tabla 13 Valores HbA_{1c} en ratas ZDF de 10 y 17 semanas de edad, ratas testigo y ratas ZDF tratadas con compuesto (II-B), MDL 100 240 y ramipril

HbA _{1c}	ratas ZDF		control		ZDF Comp (II-B)		ZDF Ramipril		ZDF MDL100 240	
edad [semanas]	10	17	10	17	10	17	10	17	10	17
media [%]	6.14	9.96	4.49	4.62	5.69	8.24	5.66	9.48	5.60	7.19
DT [%]	0.22	0.42	0.02	0.02	0.16	0.71	0.14	0.52	0.15	0.48
n [animales]	15	15	20	20	14	15	15	15	15	15

La concentración de glucosa en sangre y los valores HbA_{1c} son significativamente menores en los animales testigo en comparación con las ratas ZDF ($p < 0,01$). Las ratas ZDF machos de 17 semanas de edad tratadas con MDL 100 240 o compuesto (II-B) muestran también una concentración de glucosa en sangre y valores HbA_{1c} significativamente menores en comparación con las ratas ZDF tratadas. No puede demostrarse ninguna diferencia significativa en cuanto a la glucosa en sangre o HbA_{1c} en ratas ZDF de 17 semanas de edad tratadas con ramipril en comparación con las ratas ZDF no tratadas.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y PLACAS ATEROSCLERÓTICAS

En el modelo de conejo aterogénico (conejos White New Zealand fueron alimentados con colesterol al 0,25% más aceite de coco al 3%) se demostró que incluso un corto período con una dieta aterogénica de 6 semanas ya conduce a una disfunción endotelial sostenida, a pesar de que después de ello los animales recibieron durante 3 meses una dieta normal. En todos los experimentos conocidos los animales

fueron alimentados constantemente durante todo el tiempo con una dieta aterogénica y tenían niveles de colesterol extremadamente altos no fisiológicos, no equiparables con la situación en seres humanos

5 La disfunción endotelial así como los cambios aterogénicos en los vasos sanguíneos fueron ambos prevenidos e invertidos mediante tratamiento con el inhibidor de ACE/NEP del compuesto de la fórmula (II-B), investigados por vez primera y mostrados en comparación directa con el inhibidor de ACE, ramipril. Como medida de la disfunción endotelial servía la relajación dependiente del endotelio sobre anillos aórticos aislados de los conejos, así como la liberación de óxido y superóxido nítrico a partir de las células endoteliales

15 Ejemplo 7 Efectos del tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ACE/NEP del compuesto de la fórmula (II-B) sobre la disfunción endotelial y placas ateroscleróticas en conejos alimentados con una dieta aterogénica

20

Grupos

Convencionales dieta normal durante 18 semanas

Aterogénicos dieta aterogénica durante 18 semanas (aceite de coco al 3% + colesterol al 0,25%)

25 Dieta variada (Var) dieta aterogénica durante 6 semanas + dieta normal durante 12 semanas

Dieta variada + ramipril dieta aterogénica durante 6 semanas + dieta normal durante 12 semanas + ramipril

30 Dieta variada + compuesto (II-B) dieta aterogénica durante 6 semanas + dieta normal durante 12 semanas + comp (II-B)

Tabla 14 Relajación de los anillos aórticos por acetilcolina (ACh) en 4 concentraciones incrementadas (10^{-8} mol/l, 10^{-7} mol/l, 10^{-6} mol/l y 10^{-5} mol/l) después de estimulación precedente por parte de fenilefrina (10^{-7}

mol/l) (datos en %, x y EMT)

Grupos	10 ⁻⁶ mol/L	10 ⁻⁷ mol/L	10 ⁻⁸ mol/L	10 ⁻⁹ mol/L
Dieta normal	11.65 ± 1.55	52.68 ± 3.08	75.64 ± 2.83	83.81 ± 3.3
Dieta aterogénica	2.18 ± 1.23	7.07 ± 2.76	11.82 ± 3.88	12.49 ± 4.1
		* # * †	* # * †	* # * †
Dieta var	10.76 ± 2.29	43.33 ± 3.57	63.48 ± 2.89	69.41 ± 2.82
		†	† # *	† # *
Var + Ramipril	13.08 ± 2.22	51.86 ± 4.43	77.34 ± 3.7	83.73 ± 4.03
Var + comp (II-B)	19.9 ± 3.48	59.62 ± 6.43	76.4 ± 6.38	80.89 ± 6.82

- 5 * p<0,05 frente a dieta variada,
 # p<0,05 frente a dieta normal,
 † p<0,05 frente a Var + Ram
 † p<0,05 frente a Var + comp (II-B)

10 Tabla 15 Datos de NO y superóxido (O₂⁻) (en nmol/l, x y EMT)

Grupos	NO (nM)	O ₂ (nM)
Dieta normal	306,71 ± 36.16 *	29.41 ± 5.89
D aterogénica	167,77 ± 30.65	52,12 ± 7,06 #
Dieta var	174.39 ± 25.44	35.86 ± 7.49
Var +Ramipril	368.31 ± 42.25 *	48.09 ± 7,91 #
Var + comp (II-B)	329.19 ± 30.10 *	30.18 ± 6,00

- 15 + p<0,05 frente a dieta variada, frente a dieta aterogénica,
 # p<0,05 frente a dieta variada, frente a dieta normal,
 frente a dieta variada + comp (II-B)

NO y O_2^- son marcadores de la función endotelial son
beneficiosos una relajación incrementada y niveles de NO,
mientras que la formación de O_2^- incrementada inhibe los
5 efectos beneficiosos de NO

10

15

20

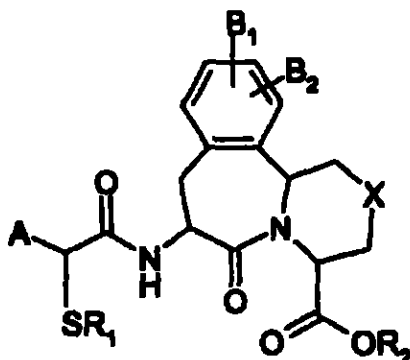
25

30

35

REIVINDICACIONES

1 - Uso de un compuesto de fórmula (I)



5

(I)

en donde

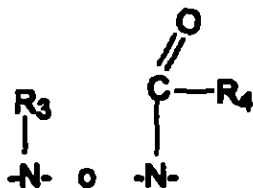
A = H, alquilo C₁-C₈, CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -(alquil C₁-C₄)-arilo,

R₁ es hidrógeno, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, o un grupo acilo,

10 R₂ es hidrógeno, -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃, un alquilo C₁-C₄, arilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, o difenilmetilo,

X es -(CH₂)_n, en donde n es un número entero 0 o 1, -S-, -O-

,



15

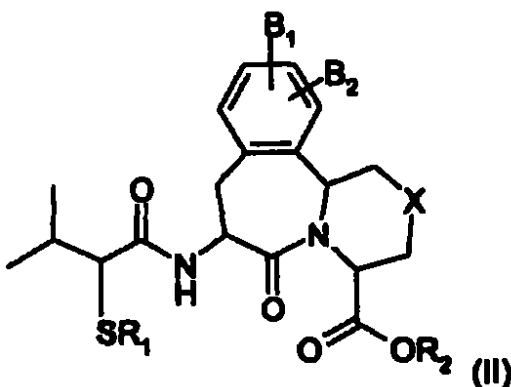
en donde R₃ es hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, arilo o aril-(alquilo C₁-C₄), y R₄ es -CF₃, alquilo C₁-C₁₀, arilo o aril-(alquilo C₁-C₄),

20 B₁ y B₂, cada uno independientemente, son hidrógeno, hidroxil, -OR₅, en donde R₅ es alquilo C₁-C₄, arilo o -(alquil C₁-C₄)-arilo, o en los casos en que B₁ y B₂ estén unidos a átomos de carbono adyacentes, B₁ y B₂ pueden ser tomados

- juntos con dichos átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de benceno o metilendioxi,
 para el tratamiento y/o profilaxis de nefropatía en
 pacientes diabéticos, o
 5 para el tratamiento y/o profilaxis de nefropatía en
 pacientes no diabéticos, o
 para el tratamiento y/o profilaxis de resistencia a insulina
 o enfermedades metabólicas asociadas con productos finales
 de glicación avanzada, o
 10 para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis y
 disfunción endotelial

2 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un
 compuesto de la fórmula (II)

15



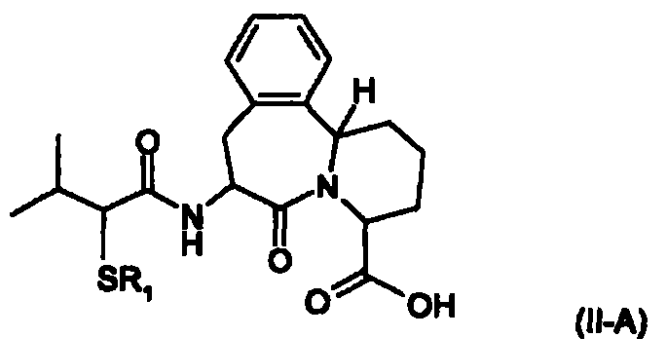
y R_1 es acetilo

3 - Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_1
 20 es hidrógeno

4 - Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde B_1
 y/o B_2 son hidrógeno

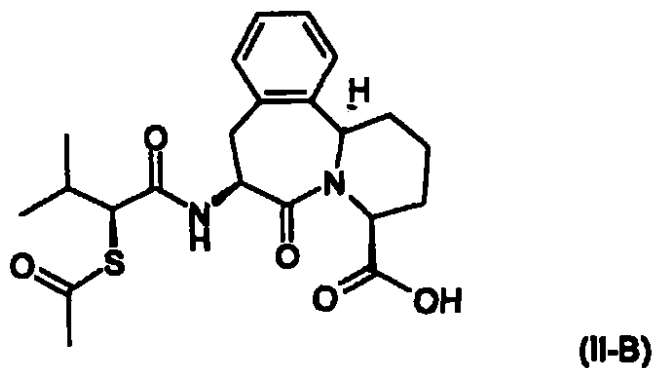
5 - Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X
 es $-CH_2$

25 6 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un
 compuesto de la fórmula (II-A)



en donde R₁ es acetilo o hidrógeno

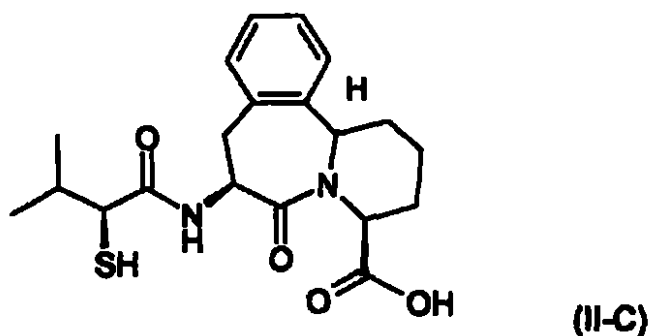
- 5 7 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un compuesto de la fórmula (II-B)



10

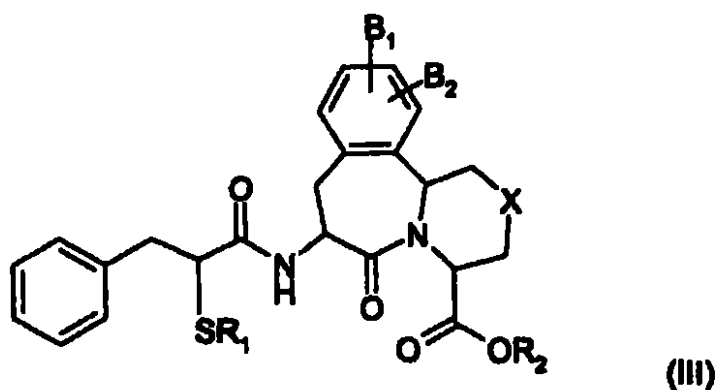
- 8 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un compuesto de la fórmula (II-C)

43



9 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un compuesto de la fórmula (III)

5



y R₁ es acetilo

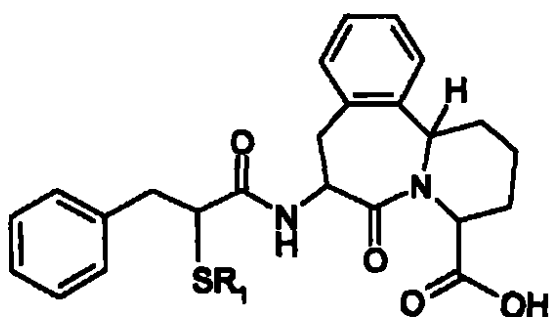
10 10 - Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R₁ es hidrógeno

11 - Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde B₁ y/o B₂ son hidrógeno

12 - Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde X es -CH₂

15 13 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un compuesto de la fórmula (III-A)

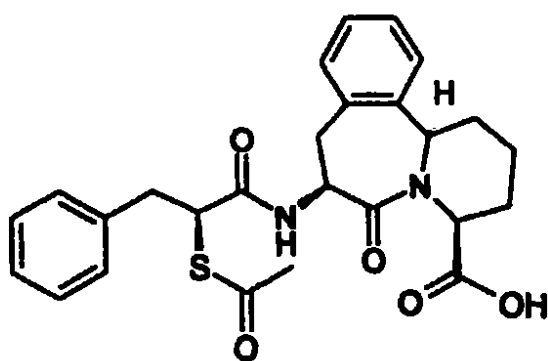
44



(III-A)

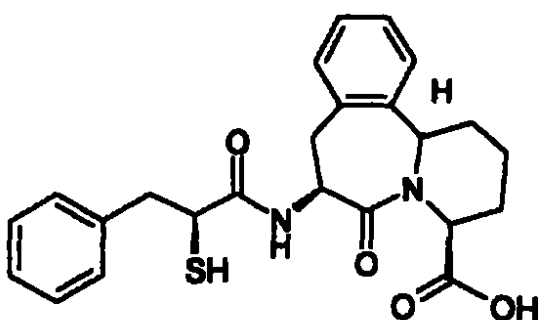
en donde R₁ es acetilo o hidrógeno

14 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
5 el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un
compuesto de la fórmula (III-B)



(III-B)

10 15 - Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por un
compuesto de la fórmula (III-C)

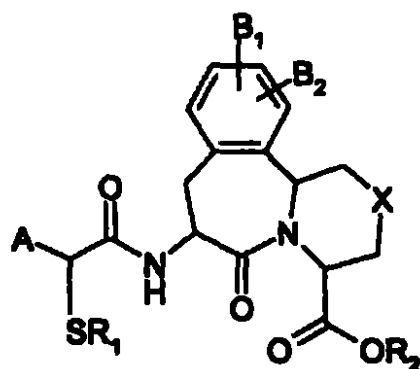


(III-C)

RESUMEN

La invención describe el uso de inhibidores de vasopeptidasa de la fórmula (I)

5



(I)

para el tratamiento y/o profilaxis de nefropatía en
pacientes diabéticos o no diabéticos, incluida la nefropatía
10 diabética o no diabética, glomerulonefritis, esclerosis
glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis
hipertensiva, microalbuminuria o enfermedad renal de fase
terminal, o resistencia a la insulina o de enfermedades
metabólicas asociadas con productos finales de glicación
15 avanzada tales como complicaciones diabéticas, neuropatía
diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética,
cataratas, infarto de miocardio y/o cardiomiopatía
diabética, o aterosclerosis o disfunción endotelial

PCT

REQUEST

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

PCT/EP 03 / 06 276	
International Application No.	
13 JUN 2003	(13. 06. 2003)
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)	2002/0044

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Use of Vasopectidase inhibitors in the Treatment of Metabolic Diseases Nephropathy and AGE associated diseases	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt Germany	
Telephone No. (069) 305-7100	
Facsimile No. (069) 357175	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence DE
This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
SCHÄFER Stefan Altkönigstr 9c 65843 Sulzbach Germany	
This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb K 801 65926 Frankfurt Germany	
Telephone No. (069) 305-7100	
Facsimile No. (069) 357175	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☒ Address for correspondence. Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) LINZ, Wolfgang Huxelreberweg 54 55129 Mainz Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) BLEICH Markus Eufinger Straße 73 65597 Hünfelden-Dauborn Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) HUBER Jochen Speyererstraße 3 67133 Maxdorf Germany	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☒ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of: ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the 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, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, 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, SI Slovenia, SK Slovakia, 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

☒ AG Antigua and Barbuda

☒ AL Albania

☒ AM Armenia

☒ AT Austria

☒ AU Australia

☒ AZ Azerbaijan

☒ BA Bosnia and Herzegovina

☒ BB Barbados

☒ BG Bulgaria

☒ BR Brazil

☒ BY Belarus

☒ BZ Belize

☒ CA Canada

☒ CH and LI Switzerland and Liechtenstein

☒ CN China

☒ CO Colombia

☒ CR Costa Rica

☒ CU Cuba

☒ CZ Czech Republic

☒ DE Germany

☒ DK Denmark

☒ DM Dominica

☒ DZ Algeria

☒ EC Ecuador

☒ EE Estonia

☒ ES Spain

☒ FI Finland

☒ GB United Kingdom

☒ GD Grenada

☒ GE Georgia

☒ GH Ghana

☒ GM Gambia

☒ HR Croatia

☒ HU Hungary

☒ ID Indonesia

☒ IL Israel

☒ IN India

☒ IS Iceland

☒ JP Japan

☒ KE Kenya

☒ KG Kyrgyzstan

☒ KP Democratic People's Republic of Korea

☒ KR Republic of Korea

☒ KZ Kazakhstan

☒ LC Saint Lucia

☒ LK Sri Lanka

☒ LR Liberia

☒ LS Lesotho

☒ LT Lithuania

☒ LU Luxembourg

☒ LV Latvia

☒ MA Morocco

☒ MD Republic of Moldova

☒ MG Madagascar

☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia

☒ MN Mongolia

☒ MW Malawi

☒ MX Mexico

☒ MZ Mozambique

☒ NO Norway

☒ NZ New Zealand

☒ OM Oman

☒ PH Philippines

☒ PL Poland

☒ PT Portugal

☒ RO Romania

☒ RU Russian Federation

☒ SC Seychelles

☒ SD Sudan

☒ SE Sweden

☒ SG Singapore

☒ SK Slovakia

☒ SL Sierra Leone

☒ TJ Tajikistan

☒ TM Turkmenistan

☒ TN Tunisia

☒ TR Turkey

☒ TT Trinidad and Tobago

☒ TZ United Republic of Tanzania

☒ UA Ukraine

☒ UG Uganda

☐ US United States of America

☒ UZ Uzbekistan

☒ VN Viet Nam

☒ YU Yugoslavia

☒ ZA South Africa

☒ ZM Zambia

☒ ZW Zimbabwe

Check-boxes 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.)

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) 28 June 2002 (28 06 2002)	10229180.2	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or a 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 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 to be granted a patent
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty

Box No. VIII CHECK LIST, LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)	Number of items
(a) In paper form the following number of sheets		1 ☒ fee calculation sheet	
request (including declaration sheets)	5	2 ☐ separate signed power of attorney	
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	30	3 ☐ original general power of attorney	
claims	4	4 ☐ copy of general power of attorney reference number if any	
abstract	1	5 ☐ statement explaining lack of signature	
drawings	1	6 ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	
Sub-total number of sheets	41	7 ☐ translation of international application into (language)	
sequence listings		8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
tables related thereto		9 ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	
of description description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13 ^{ter} only (and not as part of the international application)	
Total number of sheets:		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13 ^{ter}	
(b) ☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column	
(i) ☐ sequence listings		10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	
(ii) ☐ tables related hereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application)	
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quarter)	
(i) ☐ sequence listings		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	
(ii) ☐ tables related hereto		11 ☐ other (specify)	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the			
☐ sequence listings			
☐ tables related hereto:			
(additional copies to be indicated under items 9(i) and/or 10(i), in right column)			
Figure of the drawings which should accompany the abstract		Language of filing of the International application.	english

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH


Dr Wein


Dr Sieber

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1 Date of actual receipt of the purported international application.	13 JUN 2003	2 Drawings	☒ received
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application.			☐ not received
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			
5 International Searching Authority ISA/ (if two or more are competent):		6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy by the International Bureau

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002/0044		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA18)	
International application No PCT/EP 03/06276		International filing date (day/month/year) 13 06 2003	Priority date (day/month/year) 28 06 2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/55			
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH			
1 This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3 This report 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			
Date of submission of the demand 14 01 2004		Date of completion of this report 22 07 2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80299 Munich Tel: +49 89 2399 0 Tx: 523856 apmu d Fax: +49 89 2399 4465		Authorized Officer Laffargue Haak T Telephone No. +49 89 2399 8009 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/EP 03/06276

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as 'originally filed' and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*)

Description, Pages

1 30 as originally filed

Claims Numbers

1 15 as originally filed

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination 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

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 03/06276

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations if necessary

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

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☒ the entire international application

☐ claims Nos

because

☒ the said international application or the said claims Nos. 1 15 (IA only see separate sheet) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet

☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the said claims Nos

- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

- 1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 15
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 15
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 15 see separate sheet
	No	Claims	

- 2 Citations and explanations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REP RT**International application No **PCT/EP 03/06276**

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP 03/06276

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

Claims 1-15 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

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

Novelty

The present opinion has been drafted on the basis that the priority is deemed to be validly claimed. The documents indicated in the International Search Report with P X are thus not taken into account.

Inventive step

D6 and D7 summarise the effects of several dual ACE / NEP inhibitors on renal disease. The difference with the present claims lies in the Markush formulae. The technical problem to be solved is seen in the provision of alternative treatments for nephropathy or atherosclerosis (for the other indications see below VII). The claimed solution consists of the use of compounds according to formula I, II or III. The application documents only contain experimental data concerning the use of compounds having formula II and there is thus no evidence that the technical problem is solved over the whole area claimed, in particular when compounds according to formula I or III are used. In addition, the experimental data compare a compound of formula II B with ramipril, an ACE inhibitor, instead of the comparison with other dual ACE / NEP inhibitors of the closest prior art (D6-D7). For these reasons, the present claims 1-15 are not considered to involve an inventive step in the sense of Art. 33(1) PCT.

Industrial applicability

For the assessment of the present claims-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Present claims 1-15 are unclear (Art. 6 PCT) insofar they relate to the "treatment and/or prophylaxis of insulin resistance or metabolic diseases associated with advanced glycation end products or endothelial dysfunction". These features are NOT considered to be diseases such as those listed in the International Classification of Diseases (ICD) issued by the WHO.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP 03/06276

Cited documents

Documents of the ISR are numbered D1 D7 according to the order of appearance Unless specified otherwise reference is made to the passages cited in the ISR

- D1 WO 02/083671 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 24 October 2002 (2002 10 24)
- D2 SCHÄFER S AFKHAM F RÜTTEN H BLEICH M BUSCH AE LINZ W Charakterisierung der hypertensiven Nephropathy in spontan hypertensiven Ratten Effektive Therapie durch den ACE Hemmer Ramipril und den Vasopeptidase-Hemmer AVE7688 69 FRÜHJAHRSTAGUNG 2003 DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE HERZ UND KREISLAUFFORSCHUNG 24 April 2003 (2003-04 24) 26 April 2003 (2003-04-26) XP002259328 Mannheim
- D3 AFKHAM F ET AL Late long-term treatment with the ACE inhibitor ramipril and the vasopeptidase inhibitor AVE7688 improves endothelial function and increases survival in old SHR NAUNYN SCHMIEDEBERG S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY vol 367 no Supplement 1 March 2003 (2003-03) page R71 XP002259329 44th Spring Meeting of the Deutsche Gesellschaft fuer Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Mainz, Germany March 17 20 2003 ISSN 0028-1298 (ISSN print)
- D4 HAHN ALEXANDRA Effekte einer chronischen Behandlung mit dem ACE Inhibitor Ramipril dem ACE NEP Inhibitor AVE 7688 sowie in Kombination mit dem B2 Rezeptor Antagonisten HOE 140 in adulten diabetischen und nicht diabetischen Ratten DISSERTATION TIERÄRZLICHE HOCHSCHULE [Online] 26 May 2003 (2003-05-26) pages 1 175 XP002259330 Hannover Retrieved from the Internet URL http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/hahna_2003.pdf [retrieved on 2003 10-27]
- D5 WECKLER NADINE Effekte einer chronischen Behandlung mit dem ACE NEP Inhibitor AVE 7688 und Ramipril auf die endotheliale Dysfunktion am Modell des aterrogen gefütterten Kaninchens DISSERTATION JUSTUS LIEBIG UNIVERSITÄT GIESSEN [Online] 22 November 2002 (2002 11 22) pages 1 110 XP002259331 Retrieved from the Internet URL <http://bibd.uni-giessen.de/gdoc/2002/uni/do20162.pdf> [retrieved on 2003-10-27]
- D6 MOLINARO GIUSEPPE ET AL Vasopeptidase inhibitors A new class of dual zinc metallopeptidase inhibitors for cardiorenal therapeutics CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY vol 2 no 2 April 2002 (2002-04) pages 131 141 XP002259332 ISSN 1471 4892
- D7 GILBERT R E ET AL Novel approaches to the treatment of progressive renal disease CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY ENGLAND APR 2001 vol 1 no 2 April 2001 (2001-04) pages 183 189 XP002259333 ISSN 1471 4892

87
88

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)**

Referencia de archivo del solicitante o agente
2002/0044

PARA ACCIÓN ADICIONAL	Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
-----------------------	---

Solicitud internacional No PCT/EP 03/06276

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 13 06 2003

Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 06 2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61K 31/55

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1 Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36

2 Este REPORTE consiste de un total de 8 hojas incluyendo esta hoja de cubierta
Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir hojas de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT)

Estos anexos consisten de un total de hojas

3 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III	X	No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración motivada bajo el Artículo 35 2 con respecto a novedad paso inventivo o aplicabilidad industrial
		citaciones y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 14 01 2004

Fecha de completado este reporte 22 07 2004

Nombre y dirección de envío de la autoridad de examen preliminar internacional

88
89

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0
Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465
Funcionario autorizado
Laffargue-Haak, T
Teléfono No +49 89 2399 8009
Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Enero 2004)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No PCT/EP 03/06276

- I Base del reporte
1 Con respecto a los elementos de las hojas de la solicitud internacional (Se hace referencia a las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 en esta opinión como "se presentaron originalmente y no están anexas a este reporte puesto que no contienen correcciones (Reglas 70 16 y 70 17))

Descripción Páginas 1 a 30 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números 1 a 15 como se presentaron originalmente

Dibujos Hojas 1 como se presentaron originalmente

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados arriba estaban disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional a menos que se indique de otra forma bajo este ítem.

Estos elementos estaban disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma el cual es

el idioma de una traducción suministrada para el propósito de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23 1(b)),
el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48 3(b)),
el idioma de una traducción suministrada para el propósito del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgados en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en la base del listado de secuencias contenido en la solicitud internacional en forma escrita presentado conjuntamente con la solicitud internacional en forma legible por computador, suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita, suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador
Se ha suministrado la declaración de que el listado de secuencias escrito suministrado subsecuentemente no entra más allá de la divulgación en la solicitud internacional como se presentó

Se ha suministrado la declaración de que la información registrada en forma legible por computador subsecuentemente es idéntica al listado de secuencias escrito

- 4 Las correcciones han dado como resultado la cancelación de la descripción, páginas las reivindicaciones Nos los dibujos hojas
- 5 Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las correcciones no se hayan hecho, pues han sido consideradas como más allá de las divulgaciones como se presentaron (Regla 70 2(c))
(Se debe hacer referencia a cualquier hoja de reemplazo que contiene dichas correcciones como bajo el item 1 y anexo a este reporte)
- 6 Observaciones adicionales si es necesario

III No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

- 1 Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa involucra un paso inventivo (no es obvia) o es industrialmente aplicable no han sido y no serán examinadas con respecto a
- X la solicitud internacional completa, las reivindicaciones Nos debido a
- X la mencionada solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones Nos se relacionan con la siguiente materia sujeto lo cual no requiere de un examen preliminar internacional (especificar) ver hoja separada la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar abajo los elementos particulares) o dichas reivindicaciones Nos Son tan poco claras que no se puede formar una opinión importante (especificar) las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están tan inadecuadamente sustentadas en la descripción que no se puede formar una opinión importante no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las dichas reivindicaciones Nos

- 2 No se puede dirigir una opinión escrita debido a la falta del listado de nucleótidos y/o secuencia de aminoácidos para cumplir con el Estándar provisto en el Anexo C de las instrucciones administrativas
- la forma escrita no se ha suministrado o no cumple con el Estándar
- la forma legible por computador no se ha suministrado o no cumple con el Estándar

V Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial citas y explicaciones que soportan dicha declaración

- 1 Declaración
- | | | |
|---------------------|----|-----------------------|
| Novedad (N) | Si | Reivindicaciones 1 15 |
| | No | Reivindicaciones |
| Paso inventivo (IS) | Si | Reivindicaciones |

	No	Reivindicaciones 1-15
Aplicabilidad industrial (IA)	Si	Reivindicaciones 1-15
	No	Reivindicaciones
2	Citaciones y explicaciones	
	Ver hoja separada	

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA SEPARADA
Solicitud internacional No PCT/EP 03/06276

III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, la altura inventiva y la aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 1-15 se relacionan con materia sujeta considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67 I(v) PCT. Consecuentemente, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia sujeta de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

V Declaración motivada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a la novedad, la altura inventiva o la aplicabilidad industrial

Novedad

La presente opinión ha sido escrita sobre la base de que la prioridad se considera reivindicada válidamente. Los documentos indicados en el Reporte de Búsqueda Internacional con P X no son consecuentemente tenidos en cuenta.

Altura inventiva

D6 y D7 resumen los efectos de varios inhibidores de ACE / NEP dual en enfermedad renal. La diferencia con las presentes reivindicaciones reside en las fórmulas de Markush. El problema técnico a resolverse se ve en la provisión de tratamientos alternativos para la nefropatía o arterosclerosis (para las otras indicaciones ver abajo VII). La solución reivindicada consiste en el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula I, II o III. Los documentos de la solicitud sólo contienen datos experimentales concernientes al uso de compuestos que tienen fórmula II y no hay así consecuentemente evidencia de que se resuelve el problema técnico sobre toda el área reivindicada, en particular cuando se usan los compuestos de acuerdo con la fórmula I o II. Adicionalmente, los datos experimentales comparan un compuesto de fórmula II-B con ramipril, un inhibidor ACE en vez de la comparación con otros inhibidores duales ACE / NEP del arte previo más cercano (D6 D7). Por estas razones, las presentes reivindicaciones 1-15 no son consideradas como involucrando una altura inventiva en el sentido del Artículo 33(1) PCT.

Aplicabilidad industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-15 respecto a la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede además depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia sujeta de las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

91
92

Las presentes reivindicaciones 1-15 no son claras (Artículo 6 PCT) en tanto que se relacionan con el tratamiento o profilaxis de resistencia a la insulina o enfermedades metabólicas asociadas con productos terminales para glicación avanzada o disfunción endotelial. Estas características NO son consideradas enfermedades tales como aquellas listadas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) expedida por WHO.

Documentos citados

Los documentos del ISR son numerados D1-D7 de acuerdo con el orden de aparición. A menos que se especifique de otra forma, se hace referencia a los pasajes citados en el ISR.

- D1 WO 02/083671 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 24 Octubre 2002 (24 10-24)
- D2 SCHÄFER S AFKHAM F RÜTTEN H BLEICH M BUSCH AE LINZ W
Charakterisierung der hypertensiven Nephropathy in spontan hypertensiven Ratten. Effektive Therapie durch den ACE Hemmer Ramipril und den Vasozeptidase-Hemmer AVE7688. 69 FRÜHJAHRSTAGUNG 2003 DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE HERZ UND KREISLAUFFORSCHUNG, 24 Abril 2003 (2003 04-24) 26 Abril 2003 ('003-04 26) XP002259328 Mannheim
- D3 AFKHAM Y OTROS "Tratamiento a largo plazo con el inhibidor ACE ramipril y el inhibidor de vasozeptidasa AVE7688 mejora la función endotelial e incrementa la supervivencia en SHR viejos." ARCHIVOS DE FARMACOLOGIA NAUNYN-SCHMIEDEBERG, volumen 367 no suplemento 1, Marzo 2003 (2003 03) página R71 XP002259329 Reunión 44 de Primavera del Deutsche Gesellschaft fuer Experimentelle und Klinische Pharmakologie und, Mainz, Alemania, Marzo 17-20 2003 ISSN 0028-1298 (ISSN impreso)
- D4 HAHN ALEXANDRA Effekte einer chronischen Behandlung mit dem ACE inhibitor Ramipril, dem ACE-NEP-inhibitor AVE 7688 sowie in Kombination mit dem B2 Rezeptor-Antagonisten HOE 140 in adulten diabetischem und nicht diabetischen Ratten. "DISSERTATION TIERÄRZLICHE HOCHSCHULE, (Online) 26 Mayo 2003 (2003 05-26) páginas 1-175 XP002259330 Hannover encontrado en Internet URL http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/hahna_2003.pdf encontrado en 2003 10 27)
- D5 WECKLER, NADINE Effekte einer chronischen Behandlung mit dem ACE-NEP-Inhibitor AVE 7688 und Ramipril auf die endotheliale Dysfunktion am Modell des aterrogen gefütterten Kaninchens. DISSERTATION JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN, (Online) 22 Noviembre 2002 (2002 11 22) páginas 1 110 XP002259331 encontrado en Internet URL <http://elib.uni-giessen.de/gdoc/2002/uni/do20162.pdf> encontrado en 2003-10 27)
- D6 MOLINARO GIUSEPPE Y OTROS Inhibidores de vasozeptidasa. Una nueva clase de inhibidores de metalopeptidasa de zinc dual para terapéuticas

cardio renales OPINIÓN ACTUAL EN FARMACOLOGÍA, volumen 2, no 2 Abril 2002 (2002-04) páginas 131-141 XP002259332 ISSN 1478-4892

- D7 GILBERT R E Y OTROS 'Novedosos acercamientos al tratamiento de las enfermedades renales progresivas OPINIÓN ACTUAL EN FARMACOLOGÍA INGLATERRA APR 2001 volumen 1, no 2 Abril 2001 (2001-04) páginas 183-189 XP002259333 ISSN 1471-4892

Forma PCT/ Hoja separada (Hoja 2) (EPO-Abril 1997)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst Geb K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 26 August 2003 (26 08 03)	
Applicant's or agent's file reference 2002/0044	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/EP03/06276	International filing date (day/month/year) 13 June 2003 (13 06 03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 June 2002 (28 06 02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

- 1 The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
- 2 This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- 3 An asterisk (*) appearing next to a date of receipt in the right hand column denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b). In such a case the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 4 The letters "NR" appearing in the right hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau as provided by Rule 17 1(a) or (b) respectively. In such a case the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
28 June 2002 (28 06 02)	102 29 180 2	DE	06 Augu 2003 (06 08 03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41 22) 338 7080	Authorized officer Brigitte WYSS Telephone No. (41 22) 338 8366
---	---

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable



Fecha

95
46

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N° - 1910

ASUNTO

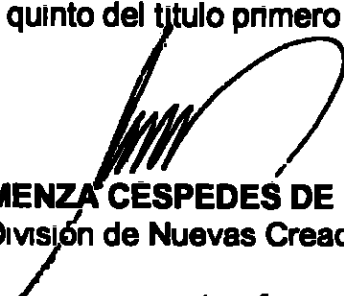
Radicación N°	04-128322
Solicitud internacional	PCT/EP2003/006276
Fecha inicio fase nacional	28/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 Matena de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
21 ENE 2005

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
C. mmunador 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN Tr. 40 No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220 Línon 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia